

**Veränderung einiger Bakterienstämme
der Mundflora unter enteraler und
parenteraler Tetracyclinbehandlung
und bei der Anwendung von
penicillin- und tyrothricinhaltigen
Lutschtabletten**

Christine Heusser

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555216_0055

"VERÄNDERUNG EINIGER BAKTERIENSTÄMME DER MUNDFLORA UNTER
ENTERALER UND PARENTERALER TETRACYCLINBEHANDLUNG UND BEI
DER ANWENDUNG VON PENICILLIN - UND TYROTHRICINHALTIGEN
LUTSCHTABLETTEN"

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christine Heusser
aus Kaiserslautern

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. H. LEY
Correferent: Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 12. 1958

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. ALLGEMEINE BEMERKUNGEN über	
a) Mundflora	5
b) Resistenz	6
c) Testmethoden	9
B. LITERATUR ZUM THEMA	
a) pathogene Bedeutung der grünw. Str., Staph-a-hämol. u. Hefen	9
b) Einteilung und Chemie d. Antibiotika	11
Tyrothrizin	12
Penifen	13
Tetracyclin	15
c) über die Wirkungsweise dieser Medikamente	17
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
Methodik	25
a) Ergebnisse der 12 mit oralem Tetracyn SF be- handelten Patienten	29
b) Ergebnisse d. Versuche mit Penifen-Lutschtabletten	52
c) Ergebnisse der Versuche mit Tyrosolvetten Lutschtabletten	59
D. ZUSAMMENFASSUNG	65
Literaturverzeichnis	67

Abkürzungen:

Grünw. Str. =	Grünwachsende Streptokokken
Staph-A-Hämol. =	Staphylokokkus aureus hämolytik
Anhämol. Str. =	Anhämolytische Streptokokken
Microc. Catarrh. =	Mikrokokkus catarrhalis

Das Milieu der Mundhöhle ist für die Ansiedlung und Entwicklung einer Bakterienflora denkbar günstig. Feuchtigkeit, Dunkelheit, eine optimale Temperatur (37°) und eine ständige Sauerstoffzufuhr mit der Atemluft lassen die aeroben Keimarten gut gedeihen. Aber auch die Anaerobier haben in den Buchten und Krypten der Mund- und Rachenschleimhaut gute Lebensbedingungen.

Die normale bakterielle Besiedlung der Mund- und Rachenschleimhaut setzt sich folgendermassen zusammen:

Staphylokokken mit und ohne Hämolyse, Streptokokken vorwiegend mit Vergrünung, gramnegative Kokken, Hefen, Sarzinen, Spirillen und Spirochäten, Fusobakterien, Fadenbakterien, Pseudodiphtheriebakterien, Amöben und u.U. *Bakterium coli*, echte Diphtheriebakterien und anaerobe gramnegative Kokken.

Es handelt sich meist um apathogene Keime und um solche mit fakultativ pathogenem Charakter.

Beim Mundgesunden lebt die reichhaltige Bakterienflora in einem "Gleichgewicht". Die elektive Vermehrung einzelner Bakteriengruppen wird durch den Antagonismus verschiedener Mikroorganismen untereinander verhindert. Von grosser Bedeutung für dieses Gleichgewicht, das in seiner quantitativen Zusammensetzung individuell ist, sind noch andere exogene und endogene Faktoren.

Zur ersteren gehören:

Die Einflüsse der Umwelt durch die Nahrungsaufnahme und -zusammensetzung und die Atemluft. Auch Reinigungs- und Desinfektionsmittel prägen die Flora.

Zu den endogenen Faktoren gehören:

Der Speichel und die Nährbodenfunktion der Gingiva und Zähne. Der Speichel bietet neben seinem überwiegenden Wassergehalt organische und anorganische Salze sowie eine geringe Menge von Eiweissen. Der pH Wert des Speichels schwankt zwischen 5 - 8,5 und ist vor allem ab-

hängig von der Nahrung und ihrer Spaltung durch die Mundbakterien unter Bildung von Gärungssäuren und dem Sekret der Speicheldrüsen.

Bei überwiegender Alkalität herrschen vor:

Staphylokokken, gramnegative Mikrokokken, Corynebakterien, Proteus und Pyocyaneus.

Bei überwiegender Azidität:

Streptokokken der Viridansgruppe, Bakterium Azidophilus und Hefen.

Der Speichel hat spezifische und unspezifische bakterizide Wirkstoffe, Rhodanide, Lysozyme, Inhibine, Leukine, Endolysine und Opsonine, thermolabile Substanzen mit wachstumshemmender Wirkung, sowie spezifische Antitoxine, Agglutinine, Präzipitine und Abwehrfermente.

Die wichtigste Nahrungsquelle der Mundflora sind die nach jedem Essen zurückbleibenden Speisereste und ihre Zersetzungsprodukte in den Retentionsstellen des Gebisses und den Vertiefungen und Krypten der Mukosa, sowie die Sekretion aus den Zahnfleischtaschen.

Durch Veränderung der allgemeinen Reaktionslage, Einnahme von Desinfizientien oder Chemotherapeutika kann die "Eubakterie" der Mund- und Rachenhöhle in eine "Dysbakterie" verwandelt werden, die sich ausdrücken kann in einer Verschiebung der Flora, der Entfaltung pathogener Keime, der Mutation ursprünglich apathogener Keime in solche mit pathogenen Eigenschaften oder normalerweise harmlose Keime zeigen nun sekundär pathogene Wirkung. Von grosser Bedeutung besonders im Hinblick auf die Chemotherapie sind die Vernichtung einzelner Erregergruppen und das Aufkommen einer Resistenz (natürliche oder erworbene Widerstandsfähigkeit eines Mikro-Organismus) der Bakterien gegen die einwirkende Schädlichkeit. Es kann so zu einem Überwuchern der resistenten Floraanteile kommen, wodurch die Antibiotika-Therapie sehr erschwert wird.

Wesen und Ursache der Resistenz sind noch ungeklärt. Schäfer gibt folgende Möglichkeiten einer Resistenzentstehung an:

1. Fehlen der Affinität der Mikrobenzellen und Pharmakon und Fehlen der Rezeptoren (qualitativ und quantitativ)
2. Stoffwechsel des Keimes erlaubt dem Antibiotikum keinen Angriffspunkt.
3. Mikroorganismus verfügt über Fermente, die das Antibiotikum zerstören (Penicillinase der Staphylokokken).

HEILMEYER schreibt über die Resistenz bei Antibiotikagaben:

1. Natürliche primäre Resistenz

- a) ganzer Bakteriengruppen (z.B. Pneumokokken, Meningokokken),
- b) primär resistenter Varianten.

Nach HEILMEYER besteht jede sensible Bakterienpopulation aus einer Mehrzahl empfindlicher Keime und einem kleinen Bruchteil (10^{-6} - 10^{-11}) resistenter Varianten. Eine Bakterienpopulation stellt somit keine genetisch einheitliche Kultur dar. Aus dem Zusammenwirken von Mutation und Selektion durch ein Antibiotikum gewinnen die resistenten Keime die Oberhand und die gesamte Population nimmt das Merkmal Resistenz an.

Für diese Theorie liegen verschiedene weitgehend beweisende Untersuchungen vor: LURIA und DELBRÜCK, DEMEREC und NEWCOMBE u. a.

2. Erworbene Resistenz.

D.h. Resistenzsteigerung im Verlaufe einer chemotherapeutischen Behandlung. Nach HEILMEYER bewirken bei der negativen Selektion der Bakterienpopulation schon 10 % der a priori resistenten Bakterien eine Veränderung des Gepräges eines Stammes.

Nach DAVIS und HEILMEYER können für die erworbene Resistenz folgende Faktoren eine Rolle spielen: Permeabilitätsherabsetzung der Bakterienzellen, Inaktivierung des Antibiotikums, vermehrte Bildung eines verdrängten Wuchsstoffes, vermehrte Einsparung des gehemmten Wuchsstoffes an anderer Stelle;

Ersatz oder vermehrte Bildung des blockierten Fermentes, "Bypass" durch Umgehung einer blockierten Reaktion sowie Änderung des für das Antibiotikum sensiblen Enzyms, vermehrte Aminosäuresynthese bei Hemmung der Aminosäureaufnahme.

Die Resistenzeigenschaften der Erreger sind streng spezifisch gegen einzelne Antibiotika gerichtet, sofern deren Struktur und Wirkungsweise differieren. Dabei ist aber eine Mehrfachresistenz (gegen mehrere verschiedene Antibiotika) durchaus möglich z.B. bei den Staphylokokken.

Sind aber chemische Struktur und Wirkungsweise der Antibiotika verwandt, so kann es zu der "gekreuzten" Resistenz kommen, z.B. bei der Anwendung mehrerer Tetracyclinderivate.

Man versucht die Resistenzentwicklung hinten zu halten durch Kombination des einen Antibiotikums mit einem zweiten oder mit einem Sulfonamid, so-

dass der Bakterienstoffwechsel verschiedenartig angegriffen wird. Dabei kann die Konzentration der einzelnen Antibiotika-Komponenten relativ gering sein.

Nach Beendigung der Antibiotikabehandlung lässt sich in manchen Fällen ein Rückgang der während der Therapie aufgekommenen Resistenz beobachten. Als Ursache werden Rückmutationen, Unterschiede in der Wachstumsgeschwindigkeit, Variationen der Kulturanforderungen sowie Virulenzminderungen angenommen, die das allmähliche Wiederaufkommen der normalen Flora begünstigen.

Eine transitorische Resistenz konnte gegenüber Penicillin, den Breitspektrumantibiotika und den Tuberkulostatika beobachtet werden.

Einen Rückgang der Resistenz beobachtet auch STUCKE, LAMMERS und DORNER sowie die FARBWERKE HOECHST. Auch bei den eigenen Untersuchungen liessen sich einzelne Resistenzrückbildungen erkennen (siehe später).

Trotzdem das "Merkmal Resistenz" eine Abwandlung der normalen Bakterieneigenschaften darstellt, sieht SCHÄFER in ihm die Möglichkeit einer besseren Erhaltung des bakteriellen Gleichgewichts während einer Antibiotika-Therapie im Bereich antibiotika-resistenter Keime.

Um eine optimale Therapie in Anwendung zu bringen ist häufig eine bakteriologische Resistenzbestimmung - besonders bei unspezifischen Infektionserkrankungen - erforderlich, woraus das wirksamste Antibiotikum ersichtlich wird und u. a. auch die notwendige Dosis.

Eine weitgehende Übereinstimmung zwischen der klinischen Erfahrung und dem bakteriologischen Testergebnis wird von vielen Autoren anerkannt. Allerdings differieren die einzelnen in vitro-Ergebnisse etwas, entsprechend den Feinheiten der verschiedenen Testmethoden.

Die Fehlermöglichkeiten der bakteriologischen Untersuchungen sind vielfältig. Nicht immer erfasst das Einsendematerial alle Keime, empfindliche Erreger können auf dem Transport abgestorben sein, anaerobe Keime werden leicht übersehen oder der wahre Erreger wird überwuchert.

Menge und Alter der Bakterieneinsaat, Qualität des Nährbodens, Beobachtung der Bebrütungszeit und -Temperatur u. a. m. sind von grosser Bedeutung. Eine unausgeglichene Technik ist eine der wesentlichsten (Fehler-

quellen) Ursachen für eine Diskrepanz zwischen Testergebnis und klinischem Verlauf.

Die qualitativ und quantitativ exaktesten Angaben über die Antibiotikaempfindlichkeit der einzelnen Mikroorganismen gibt der Röhrenverdünnungstest. Sein Nachteil liegt in den komplizierten und für die Reihenuntersuchungen unrationellen Untersuchungsbedingungen, die sich nur in Einzelfällen ausführen lassen, besonders wenn nur ein oder zwei Antibiotika ausgetestet werden sollen.

Dem gegenüber stehen die Plattentestmethoden - deren eine auch für unsere Untersuchungen verwendet worden ist. Sie sind vorwiegend nur qualitativ aufschlussreich, bringen aber rasch ein einfaches Ergebnis, das, im Zusammenhang mit dem klinischen Bild interpretiert, doch wichtige Hinweise für die Therapie zu geben vermag.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Veränderung der Mundflora unter besonderer Berücksichtigung von möglicher Resistenzveränderung der Streptokokken und Staph. - a-hämol. und des Auftretens von Hefen während und nach der oralen und parentalen Verabreichung von Tetracyclinen, wie auch von penifen- und thyrothrizinhaltigen Lutschtabletten. Die Tests wurden mit der Plattenmethode ausgeführt.

Unter den Bakterien der Mundflora dominieren die Streptokokken. Sie sind gram-positive Gärungserreger und als solche an die Existenz vergärbare Kohlenhydrate gebunden. Sie hemmen die Ansiedlung proteolytischer Keimarten auf der Gingiva.

Nach ihrem Verhalten auf der Blutplatte werden die Streptokokken in 3 Gruppen unterteilt, deren jede wiederum verschiedene Streptok. -typen umfasst.

1. Hämolytische Streptok.
2. Vergrünende Streptok.
Streptok. Salivarius seu viridans.
3. Anhämolytische Streptok.
Streptok. lactis.

In neuerer Zeit erfolgt die Systematisierung der Streptok. nach ihrem serologischen Verhalten. (LANCEFIELD, SEELEMANN, NOTTBOHM u. a.) Diese Einteilung fusst auf dem Vorhandensein verschiedener Kohlenhydrate, die bestimmten Streptok. gemeinsam sind und somit gruppenspezifische Substanzen darstellen (A - N).

Diese Gruppen werden in einzelne Typen unterteilt aufgrund typenspezifischer Substanzen (Eiweisskörper).

Die human medizinisch bedeutsamen Viridansstreptok. haben kein gruppenspezifisches Antigen.

Nach GUTHOF und LAMMERS weisen die meisten der vergrünenden Mundstreptok. kein Gruppenantigen auf und besitzen auch keine pathogene Bedeutung.

In entzündlichen Prozessen der Mundschleimhaut, des Paradentiums und der Tonsillen treten aber Streptokokken mit Gruppenantigenen auf, denen heute pathogene und virulente Eigenschaften zugesprochen werden müssen. Sie kommen in der gesunden Mundhöhle nur in geringer Zahl vor. (SINGER).

Nach neueren Untersuchungen haben für die Entzündungen im periapicalen Gewebe und für chronische Entzündungen der Tonsillen die Streptokokken mit Gruppenantigenen die grösste Bedeutung. Auch für die Allgemein - Fernwirkung dieser Infektionen scheinen im wesentlichen die Streptok. verantwortlich zu sein. (GUTHOF, LAMMERS).

Von Bedeutung ist auch die Tatsache, dass nach Zahnextraktionen Streptok. in der Blutbahn nachweisbar sind. (SINGER).

Zu den saprophytär auf der Haut und Schleimhaut vorhandenen Mikroorganismen gehören auch die Staphylokokken, deren häufigster Vertreter der Staph. - a-hämol. ist. Bei Gewebsdefekten können sie ähnlich wie die Streptok. Entzündungen und Eiterungen hervorrufen und auch auf dem Blut- und Lymphweg innere Organe infizieren.

Ihr Auftreten als Begleitbakterien anderer Infektionserreger ist Ausdruck für eine ungünstige Wendung im Krankheitsverlauf.

Als prognostisch ungünstiges Zeichen ist auch das Überwiegen der Hefen in der Mundflora anzusehen, wie es der Fall sein kann bei besonders erschöpften Säuglingen und Schwerkranken (Avitaminosen, Kachexie), häufiger aber nach längerer Antibiotikatherapie.

Die Hefen sind Sprosspilze, eine Ausnahme bildet der Soorpilz (*Candida albicans*), der sowohl fadenförmige Hyphen als auch hefeähnliche Sprosszellen bildet.

Normalerweise verhalten sich die Hefen der Mundhöhle saprophytär, meist handelt es sich um Organismen der Candidagruppe. Kommen sie in für ihre Ausbreitung günstige Verhältnisse, so können sie zu Parasiten werden und als solche Haut- und Schleimhauterkrankungen und Organverpilzungen hervorrufen. Erkrankungen bei denen die Antibiotikatherapie versagt.

Antibiotika sind Wirkstoffe, die aus lebenden Organismen gewonnen werden. Sie haben die Fähigkeit das Wachstum bestimmter Mikroorganismen zu hemmen oder auch diese zu vernichten.

Ihrer Herkunft nach kann man die Antibiotika einteilen in:

1. Antibiotische Wirkstoffe bakterieller Herkunft.

- a) Tyrothrizin (DUBOS 1939)
- b) Pyocyanase (EMMERICH und LOEWE 1899).

2. Antibiotika von Pilzen oder Schimmelpilzen.

- a) Penicillin (FLEMING 1929)
- b) Clariform (CHRAIM, FLOREY und JENNINGS).

3. Antibiotika von Aktinomyceten.

- a) Streptomycin (SCHATZ, WACHSMANN 1944)
- b) Chloromycin (BURKHOLDER, EHRlich 1948)
- c) Aureomycin (DUGGAR 1948)
- d) Terramycin (FINLAY 1950).

Die Wirkungsweise der Antibiotika ist bis jetzt noch nicht geklärt. Man nimmt an, dass ihre antimikrobielle Wirkung am Stoffwechsel angreift.

Die Wirkungsbreite der antibakteriellen Stoffe ist verschieden. Es gibt Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum, die hauptsächlich bei akuten, bedrohlichen Mischinfektionen zur Anwendung kommen z.B. Tetracyclin, Chloramphenicol - und solche, die nur einzelne spezifische Wirkungsspitzen besitzen. (Penicillin, Tyrothrizin, Supracillin).

Mit diesen Präparaten kann eine gezielte Therapie in Anwendung kommen bei spezifischen Erkrankungen. Der grosse Vorteil dieser Antibiotika ist, dass sie nur bestimmte Erreger hemmen, oder eliminieren. Man hat auch die Möglichkeit, durch Kombination mehrerer Antibiotika mit Wirkungsspitzen den antimikrobiellen Effekt zu addieren oder zu potenzieren, ohne dass die gesamte Bakterienflora eines Organismus in Mitleidenschaft gezogen wird.

LINZENMEIER, CRONE - MUNZEBROCK u. a. m. empfehlen besonders zur Behandlung lokaler Infektionen die Therapie mit den sogenannten "minor antibiotics" (Tyrothrizin, Neomycin, Baccitracin) und ihrer Kombinationen, deren gute lokale Wirkung auf resistente Staphylokokken bekannt ist. Diese "Minor antibiotics" werden meist nicht resorbiert, es entfällt somit der Nachteil unterschwelliger Gewebs- und Blutspiegelwerte, und da sich eine eventuelle Resistenzentwicklung dann nur gegen das lokale Antibiotikum richtet, sind für die Anwendung allgemeiner Antibiotika noch alle Möglichkeiten offen.

Aufgrund dieser Erwägungen gewann Tyrothrizin wieder an Bedeutung. Schon 1920 entdeckte PRINGSHEIMER Tyrothrizin.

1939 gelang R. J. DUBOS ans den Kulturfiltraten des *Bazillus brevis*, eines grampositiven, sporenbildenden Erdkeimes, die Reindarstellung von Tyrothrizin.

Tyrothrizin besteht aus 2 Komponenten: (beides Polypeptide)

- 1) 70 - 80 % Tyrocidin ($C_{126} H_{166} N_{26} O_{26} \cdot 2 HCL$)
- 2) 20 - 30 % Gramicidin ($C_{74} H_{105} N_{15} O_{13}$)

Gramicidin wiederum besteht aus 24 Aminosäure-Bausteinen:

- 6 x Leucin, 6 x Tryptophan, 5 x Valin, 3 x Alanin,
2 x Glycin, 2 x andere Oxyaminosäuren.

Beide Polypeptide sind in Alkohol löslich, unlöslich dagegen in Wasser und Chloroform. Mit quartenärer Ammoniumbase als Lösungsvermittler oder Ketylpyridiniumchlorid kann eine wässrige Lösung hergestellt werden. Ketylpyridiniumchlorid ist ein kationaktives Reinigungsmittel, das vor allem bei Dermatosen als Desinfektionsmittel und antibakterielles Medikament verwendet wird. Kombinationen zwischen diesem Desinfizienz und Tyrothrizin kommen unter dem Namen Tyrosolvin oder Tyrosolvetten in den Handel.

Zusammensetzung:

0,025 g Tyrothrizin

0,025 g Ketylpyridiniumchlorid

5,5 g Glukose

Aqua dest. ad 100,0

Dieses Mittel ist nur zur lokalen Behandlung verwendbar. Durch sein hohes Molekulargewicht (Tyrocidin 2534 - Gramicidin 1413) ist ein Eindringen in tiefere Gewebsschichten unmöglich. Infolge einer grossen Oberflächenspannung hat es starke hämolytische Wirkung. Nach Angaben von SPIELMANN und DORNER verliert es einen grossen Teil seiner antibakteriellen Wirksamkeit bei Anwesenheit von eiweisshaltigen Körperflüssigkeiten.

Nach MACHEBOEUF soll Tyrothrizin Bakteriencytoplasma zerstören und Phosphorregulierungsvorgänge blockieren.

PETERSEN unterscheidet zwischen Blockierung des Fermentstoffwechsels durch Gramizidin und toxischer Einwirkung auf das Protoplasma durch Tyrocidin.

Diesen Eigenschaften verdankt Tyrothrizin seine lokale Verwendung bei Gingivitiden in Form von Tabletten und Flüssigkeit (Tyrosolvetten und Tyrosolvin).

Zu den lokalen Antibiotika, die besonders bei Infektionen der Mund- und Rachenhöhle verordnet werden, gehört das Penifen (HOECHST).

Penifen ist eine Verbindung von kristallinisierendem Natriumsalz des Penicillin - G und dem Antiseptikum Surfen. 1929 erkannte FLEMING die antibiotischen Eigenschaften des "Penicillium notatum Westling".

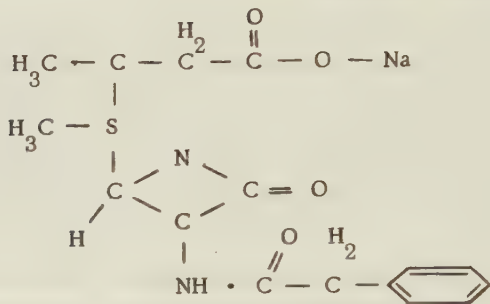
Penicillin ist das erste und das bedeutendste Antibiotikum. Bei geringster Toxizität ist es gegen penicillinempfindliche Keime ausserordentlich wirksam. Sein Wirkungsspektrum umfasst die meisten grampositiven Kokken und Bakterien, gramnegative Kokken, Spirochäten und Aktinomyzeten.

Penicillin ist eine starke einbasische Carbonsäure. Es sind 6 Haupttypen bekannt, von denen das Penicillin - G das stabilste ist. Die Alkalisalze des Penicillin sind thermostabil.

Penicillin:

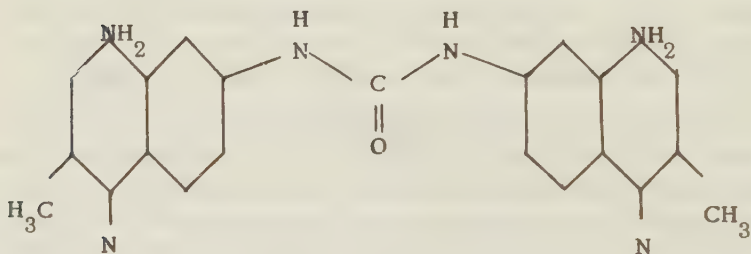
Summenformel: $C_{16} H_{17} N_2 O_4 S Na$.

Strukturformel:



Die 2. Komponente des Präparates Penifen ist das Desinfiziens Surfen, ein Chinolinderivat mit grosser Oberflächen- und Tiefen Wirkung.
Surfen:

Strukturformel:



Gegen Surfen sind empfindlich:

1. Die grampositiven Kokken aus der Gruppe der Eitererreger, Pneumokokken und Diphteriebazillen.
2. Die gramnegativen Keime der Typhus- und Coligruppe.

Die Wirkungsspektren von Penicillin und Surfen überschneiden sich demnach. Durch Kombination der beiden Medikamente ist es möglich, bei Infektionen, die durch primär penicillinunempfindliche Keime verursacht sind oder bei sekundärer Penicillinresistenz der Erreger, noch einen antibakteriellen Effekt zu erzielen.

Eine Pastille Penifen enthält:

2000 I.E. Novocain - Penicillin - G. - (1, 2 mg)
3 mg Surfen.

Eine I.E. Penicillin entspricht 0,6 des internationalen Standardpräparates von reinstem kristallinem Penicillin-G Natriumsalz. Ein mg reines Penicillin - G Na. enthält 1667 I.E.

1948 hatte DUGGAR das Tetracyclin gefunden und damit das erste Breit-spektrum der Tetracyclinreihe.

Tetracyclin ist eine amphotere Substanz, die mit Säuren und Basen gut lösliche Salze bildet. Im Handel ist das salzsaure Salz des Tetracyclins, das im sauren Milieu gut stabil ist und im alkalischen der Haltbarkeit der Tetracyclinderivate überlegen ist.

Das Wirkungsspektrum des Tetracyclins umfasst grampositive und gramnegative Bakterien, Rickettsien, einige grosse Virusarten, Entamoeba histolytica, Brucellaformen und Actinomycesarten.

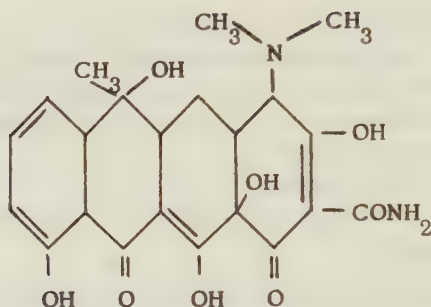
Die therapeutisch wirksame Blutkonzentration liegt bei 0,5 - 1,3 μ g /ccbm, sie wird erreicht nach Dosen von 250 - 500 mg. In diesen normalen Konzentrationen wirken die Tetracycline bakteriostatisch und bei Anwendung sehr hoher Dosen können sie bakteriocid wirken. (VONDERBANK).

Die orale Gabe von Tetracyclin ist die Applikationsart der Wahl. Die i.v. Gabe ist bei schwerem Krankheitsverlauf angezeigt.

Tetracyclin:

Summenformel: $C_{22} H_{24} O_8 N_2$

Strukturformel:



Trotz der heute verwendeten hochgereinigten Antibiotika, kommt es im Laufe der Therapie immer wieder zu Nebenerscheinungen, die oft die Behandlung erschweren, oder gar in seltenen Fällen unmöglich machen.

Diese Nebenerscheinungen können allergischer Natur sein, sowie als Resistenzveränderung, Verschiebung der Bakterienflora bakterielle und mykotische Superinfektionen, Vitamindefizit und über Dosierungsfolgen den Behandler vor ernste Probleme stellen, sodass MOLLARET und BASTIN sie als Lösegeld bezeichneten und von einem Behandlungsrisiko bei einer Antibiotikatherapie sprachen.

Gerade die Veränderungen in der Zusammensetzung der Mundflora und der Flora des Verdauungstraktes lassen diese möglichen Nebenerscheinungen frühzeitig erkennen, wobei das Hauptinteresse der Veränderung der Mundflora bei oraler Therapie gilt.

Immer wieder wird betont, dass Nebenerscheinungen in erster Linie zurückzuführen sind auf kritiklose Anwendung der Antibiotika, falsche Indikationsstellung, fehlende oder mangelhafte Austestung der Krankheitserreger, sowie Unter- oder Überdosierung.

(HEILMEYER und WALTER; FISCHER; SCHÄFER; FINLAND; ZINZIUS u. a.).

JACOBBER und M. P. KUEMMERLE empfehlen als Prophylaxe gegen antibiotische Begleiterscheinungen Abstriche des Nasen- und Rachenraumes, um frühzeitig eventuelle Superinfektionen zu erkennen. Sie geben Eiweiss und vitaminreiche Diät, ausserdem 500 g rohe Leber täglich bei "colo-an-rectalem Syndrom". Die Implantation körperfremder Colistämme lehnen sie ab.

H. BOHN und E. KOCH haben nachgewiesen, dass bei der oralen Gabe von Tetracyclinen nur etwa die Hälfte der Menge vom Darm resorbiert wird; die andere Hälfte wird mit den Faeces ausgeschieden.

So kommt es leicht zu Störungen der physiologischen Darmflora, Enterocolitiden und Störungen im Vitaminhaushalt. Letztere werden zurückgeführt auf die Zerstörung der vitaminsynthetisierenden Darmbakterien. Man versucht diesen Begleitumständen mit Vitaminkombinationen entgegenzuwirken.

Über die Wirkungsweise der Antibiotika - Vitaminkombinationen bestehen zahlreiche Hypothesen, die jedoch nur durch verhältnismässig wenige Tatsachen gestützt werden. Die bekannte wachstumsfördernde Wirkung der Antibiotika spricht einerseits für Vitamineinsparung oder auch für eine vermehrte Vitaminsynthese unter dem Einfluss der Antibiotika. Andererseits deuten klinische Erfahrungen, unterstützt durch Untersuchungsergebnisse in vitro auf einen Antagonismus zwischen Antibiotika und Vitaminen hin. (GOLDSMITH).

Mehrere Firmen sind dazu übergegangen, die Breitspektrumantibiotika mit Vitaminzusätzen herzustellen.

Aber: FISCHER beschreibt Schluckbeschwerden, Brennen und Austrocknen der Mundschleimhaut, Glositiden, Atrophie der Zungenpapillen, anorectale Beschwerden, Schleimhautschwellung, Fissuren, Hämorrhoiden, aber es ist unklar, ob diese Beschwerden als Vitaminmangelercheinungen aufzufassen sind oder ob nicht in einer Zerstörung der physiologischen Flora die Ursachen zu suchen sind.

Dagegen fand er kaum allergisch bedingte Stomatitiden und andere Schleimhautaffektionen nach oralen Tetracyclingenaben.

Eine Resistenz irgendwelcher Bakterien im Laufe einer Behandlung mit oralen Tetracyclinen gilt auch nach langer Therapie als eine Rarität (Gesellschaft der Ärzte).

ÖRTEL beschreibt den Resistenzanstieg bei Breitspektrumantibiotika als langsam und stufenweise, was auch von anderer Seite bestätigt wird.

Superinfektionen bei oraler Tetracyclintherapie treten besonders bei postoperativ geschwächten Organismen auf. Es handelt sich dann meist um Enterocolitiden, ausgelöst durch resistente Staphylokokken und Sekundärinfektionen von *Candida albicans*. (FISCHER, LIPNIK, MC. CORRY und J. A. WEAVER).

LIPNIK stellte bei 80 % seiner Breitspektren Behandelten das Auftreten von Hefen fest - bei den Nichtbehandelten nur in 5 % der Fälle.

Der Begriff der Pathogenität ist bei Hefen sehr vorsichtig anzuwenden, die Hefe als solche ist kaum als pathogen zu bezeichnen, sie wird wohl erst dadurch pathogen, dass sie in ein für ihre Ausbreitung günstiges Milieu kommt und sich dadurch übermässig vermehrt. Dafür sprechen die zahlreichen Hefenbefunde bei gesunden Personen. (BENHAM und HOPKINS).

Durch Untersuchungen über die Pathogenität der hefeähnlichen Organismen kamen STOVALL und PERSIN zu dem Ergebnis, dass von der Gattung der *Candida*, zu der die meisten Hefen gehören, *Candida albicans* 5 - 15 x toxischer wirkt als *Monilia candida*.

Aber auch andere Hefearten können pathogen wirken, besonders wenn sie in grosser Zahl auftreten.

Nach ROBINSON ist die Entwicklung einer Soorerkrankung als Sekundärinfektion in erster Linie auf die verminderte Abwehrkraft gegen die Ausbreitung der *Candida albicans* zurückzuführen - es handelt sich ja um kranke Menschen - nicht aber auf die antibiotische Therapie. (Vergleich Soorerkrankungen bei Säuglingen mit schlechtem Allgemeinzustand).

In vitro-Versuche von PAPPENFORT und Versuche in vivo von SELIGMANN lassen vermuten, dass nicht zuletzt auch eine direkte Aktivierung des Fungus möglich ist, sei es durch eine unmittelbare, wachstumsfördernde Wirkung der Antibiotika oder auch durch Veränderung der Pathogenität der Funguszellen.

Es ist zu beachten, dass orale Tetracyclingaben keine direkte antibiotische Wirkung in der Mundhöhle entfalten können, da sie in Kapseln verabreicht und unzerkaut geschluckt werden.

Anders verhält es sich mit den antibiotikahaltigen Lutschtabletten, wie Penifen und Tyrosolvetten, diese verbleiben bis zu ihrer Auflösung in der Mundhöhle. Dabei entsteht dann ein relativ hoher Penicillingehalt des Speichels. Inaktiviert wird das Penicillin bei ansteigender Azidität des Speichels (normal p_H 5 - 8,5) ebenso durch starke Reduktions- und Oxydationsmittel.

Nach LEVINE und HOYT ist ein Penicillinspeichelspiegel von 0,3 I.E. pro ccm ausreichend für eine bakteriostatische Wirkung.

DIMMLING untersuchte bei einem Kaugummipräparat "Peem", welches etwa 1000 I.E. kristallisiertes Penicillin G-Na. enthält, den Penicillinspeichelspiegel.

10 Minuten nach Kaubeginn betrug der Speichelspiegel 20 I.E. pro ccm. 50 Minuten nach Kaubeginn betrug der Speichelspiegel in 90 % der Bestimmung über eine I.E./ccm. In nur 10 % lag der Penicillinspiegel unter 1 I.E./ccm.

Bei parenteraler Penicillingabe sind nach CORSEPIUS 500 000 I.E. p. d. erforderlich, um die Mundbakterien merklich zu beeinflussen. Bei genügend hoher Dosierung erfolgte dann zunächst eine starke Verminderung der Bakterien im Speichel. Eine Korrelation zwischen dem Penicillinblutspiegel und dem des Speichels konnte nicht festgestellt werden, da in einzelnen Fällen ein hoher Penicillingehalt im Blut mit einem niedrigen

im Speichel - und umgekehrt vergesellschaftet war. Die Flüchtigkeit des Antibiotikumgehaltes des Speichels ist stärker als die des Blutes.

STUCKE sah nach dreitägiger Behandlung mit Kautabletten von täglich 4 500 I. E. ein deutliches Schwinden der gesamten normalen Bakterienflora im Mund, an ihrer Stelle traten Hefen und Stäbchen der Coligruppe, apathogene Staphylokokken auf. Normale Verhältnisse stellten sich erst 8 Tage nach der Behandlung wieder ein.

Auch FISCHER fand bei wochenlanger oraler Penicillintherapie ein plötzliches Sich-Umstellen der Rachenflora von grampositiven auf gramnegativen Kokken, auch Coli und ähnliche Darmbakterien erschienen in der Mundflora.

ALLEMANN und ROOS machten Florauntersuchungen bei Gaben von Penicillinmundtabletten in relativ kleinen Dosen (täglich 250 I. E.). 11 Tage nach Versuchsbeginn zeigten 4 von 5 Versuchspersonen eine vollständige Resistenz der vorher penicillinempfindlichen grampositiven Kokken ihrer Mundflora. Ausserdem zeigte sich die übliche Verschiebung in Richtung penicillinresistenter Keime.

Auch R. KLUGE berichtet über Veränderungen nach zu langer und zu niedriger (Zeit und Dosis waren nicht angegeben) Penicillinmedikation: Dabei können die körpereigenen Floren, die das wirksame antiinfektiöse Prinzip darstellen, verdrängt werden - oder die anfangs hochempfindlichen Keime langsam zu resistenten werden.

Untersuchungen von LONG über die Penicillinwirkung auf den Keimgehalt des Speichels ergaben, dass bei einem Ausgangswert von 60 Mill. Keimen / ccm bereits wenige Minuten nach der lokalen Penicillinapplikation ein Absinken der Keime auf 8 Mill. / ccm eintrat. Die daraufhin eingewucherten penicillinresistenten Keime verschwanden nach Abbruch der Medikation wieder völlig, indem sie von der allmählich wieder auftretenden normalen Flora verdrängt wurden.

LAMERS und DORNER beobachteten den Wechsel der Bakterienflora unter Penicillintabletten. Auch hier wurde innerhalb 24 bis 28 Stunden eine ausserordentlich starke Reduktion der Gesamtkeimzahl der Mundhöhle festgestellt. Zwischen dem 2. und 5. Behandlungstag begann dann

eine elektive Vermehrung der penicillinresistenten Bakterienarten und der Hefen.

Nach LIPMANN, COSS und BOOTS kommt es bei langdauernder Penicillintherapie zu einer schnellen und erheblichen Veränderung der Flora, die aber ohne klinische Besonderheiten verläuft und auch den Heilungsprozess nicht merklich beeinträchtigt.

NAPP und BERKER stellen fest, dass die Zahl der resistenten Staphylokokkenstämme im Nasen- und Rachenraum der Patienten nach 4-tägigem Klinikaufenthalt um das 5 bis 10 fache zugenommen hat. Nach ihren Angaben sind 77 % der Staphylokokkenstämme resistent.

Da durch eine lokale Therapie mit Penicillin eine starke Selektion resistenter Keime eintritt, ging man zu Penicillinkombinationen über.

Penicillin - Streptomycin.

Penicillin - Sulfonamid.

Penicillin - Desinfektionsmittel.

Diese Kombinationen haben den Vorteil einer grösseren Wirkungsbreite; auch kann die Penicillinasebildung dadurch zurückgedrängt werden.

Penifen (Penicillin und Surfen) ist eines dieser Kombinationspräparate, das häufig bei entzündlichen Erkrankungen des Nasen-Rachenraumes in Anwendung kommt. (JANTZEN, SCHUTZ).

FUSSGÄNGER und ROLLY konnten nachweisen, dass hochvirulente Keime, die durch Penicillinasebildung penicillinresistent geworden waren, durch Surfen noch erfasst wurden, ja, dass sogar manche der resistenten Staphylokokkenstämme eine Empfindlichkeit gegen das bakterizide Surfen zeigten.

Vor allem wirkt Surfen im Gegensatz zu Penicillin auch auf ruhender Bakterien wie Untersuchungen von FUSSGÄNGER und ROLLY mit der Warburg Apparatur bewiesen.

Bei in vitro-Versuchen wirkten Surfenverdünnungen von 1 : 50 000 - 100 000 noch auf Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken, Ergebnisse, die auch im Tierversuch bestätigt worden sind. Die sich ergänzende Wirkung von Penicillin und Surfen lässt sich am besten aus folgender Übersicht entnehmen (zitiert nach THOLE):

	Penicillin	Surfen
Meningokokken:	+	-
Pneumokokken:	+	+
Gonokokken:	+	-
Streptokokken:	+	+
Staphylokokken:	+	+
Diphtheriebazillen:	+	+
Spirochäten:	+	-
Acitiniimyceten:	+	-
Bakterium coli:	-	+
Typhus:	-	+

+ = empfindlich

- = unempfindlich

Dem synergistischen Effekt der beiden Medikamente könnte Penifen seine angeblichen guten Heilerfolge bei infektiösen Rachenerkrankungen verdanken, (THOLE und JANTZEN).

THOLE fand bei seinen mit Penifen behandelten Patienten aber auch einen Resistenzanstieg der Mundflora von 34 %.

Nach Angaben der Farbwerke HOECHST soll die Behandlung mit Penifen nicht über eine Woche ausgedehnt werden, da sonst unerwünschte Veränderungen der physiologischen Mundflora auftreten könnten und es zu einem Überwiegen der gramnegativen Keime, insbesondere der Coligruppe kommen würde.

Die zunehmenden Sensibilisierungserscheinungen durch Penicillin, sowie das vermehrte Auftreten von penicillinresistenten Stämmen (DORNER) und die damit verbundene Einschränkung der örtlichen Behandlung sind die Ursache, dass man sich wieder mehr dem Tyrotrizin für die Lokalbehandlung zuwendet.

Auch aus Russland wird die Verwendung von Tyrothrizin berichtet - allerdings mit einem aus anderen Bazillen brevis-Kulturen gewonnenen Grammicidin "S" (GAUSE) mit nur 5 verschiedenen Aminosäuren im unimolekularen Verhältnis (GINS).

Der antibiotische Wirkungsbereich des Tyrothrizins umfasst vorwiegend grampositive und gramnegative Kokken (Streptokokken, Pneumokokken, Staphylokokken, - weniger Enterokokken, Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen).

Gegen gramnegative Keime ist es unwirksam; die Wirkungsweise ist vorwiegend bakteriostatisch, in höheren Konzentrationen bakterizid. (WALTER und HEILMEYER).

Tyrothrizin ist meist gegen penicillin- und streptomycinresistente Varianten wirksam. Das Wirkungsoptimum liegt bei einem p_H von 5,5 - 7 (LAMMERS und PETERSEN).

Tyrothrizinhaltige Präparate:

Tyrosolvin (BYK GULDEN, Konstanz)

Lösung 1 ccm enthält 250 μ g Tyrothrizin.

Tyrosolvetten enthält pro Pastille 1 mg Tyrothrizin.

REINHARDT wies auf seine guten Erfolge bei einer gleichzeitigen Anwendung von lokalem Tyrothrizin und allgemeinem Penicillin oder Streptomycin hin.

Nach LAMERS und SACHS bleibt in der Mundhöhle nach Tyrothrizinbehandlung ein Teil der saprophytären Flora (gramnegative Mikrokokken und anhämolitische Staphylokokken) bestehen. Die Autoren sehen in ihnen das antagonistische Prinzip, das stark genug ist, eine elektive Vermehrung coliformer Bakterien zu verhindern.

Auch KIRCHNER bestätigt eine wesentliche Unempfindlichkeit der gramnegativen Stäbchenflora.

KIRCHNER prüfte die Wirkung des Tyrosolvins (Warenzeichen für das gelöste Tyrothrizin) in Verdünnung von 1 : 20 000.

52,5 % der Staph - a - hämol. wuchsen nicht mehr, die restlichen wurden gehemmt. In 90 % trat eine Minderung um 75 % der Ausgangskeimzahl ein.

Staph. pyog. albus: 73,7 % zeigten kein Wachstum mehr.

Strept. viridans: 90 % zeigten kein Wachstum mehr.

Strept. hämol.: Auch bei Verdünnung von 1 : 160 000

kein Bakterienwachstum. Dagegen werden Hefen von Tyrothrizin nicht beeinflusst.

DUBOS und HOTCHKISS gliedern die Wirkung des Tyrothrizins in 2 Teile.

1. Wirkung von Tyrocidin:
gegen grampositive und gramnegative Bakterien.
2. Wirkung von Gramicidin:
nur gegen grampositive Bakterien.

Auch diese Unterteilung lässt eine stärkere Beeinflussung der grampositiven Flora erkennen.

SPIELMANN rät bei der Anwesenheit von gramnegativen Keimen zu einer Mitverwendung von Streptomycin, da gramnegative Bakterien mit Ausnahme der Gonokokken und Meningokokken resistent sind gegen Tyrothrizin.

In vitro, sowie in vivo tritt bei der Tyrothrizinanwendung eine deutliche Verschiebung zur gramnegativen Seite im Bakterienbild ein (GINS). Eine Wirkungssteigerung des Tyrothrizins sei weniger durch Konzentrationserhöhung als durch verlängerte Einwirkungsdauer zu erreichen.

Nebenwirkungen allergischer Natur sind wegen des geringen Eindringvermögens in tiefere Gewebsschichten kaum zu erwarten. Geringe Resistenzsteigerung bei Staphylokokken wurde beobachtet. (HEILMEYER).

METHODIK UND ERGEBNISSE.

Die vorliegende Arbeit hat bei 32 Personen die qualitativen Veränderungen der Mund- und Rachenflora bei oralen Gaben von Tetracyn S.F., Penifen und Tyrosolvetten untersucht.

Masstab für die Untersuchungen war das Verhalten der grünwachsenden Streptokokken, die den Hauptanteil der Mund- und Rachenflora ausmachen. Ausser ihrer Resistenzprüfung gegenüber Penicillin und Tetracyclin wurde beobachtet welche Mikroorganismen während und nach der Therapie vermehrt auftraten und über die anderen Keime die Überhand gewannen. Da durch zahlreiche Arbeiten die Resistenzveränderung der Mundkeime bei Gaben von Tyrosolvetten- und Penifen-Lutschtabletten, eben gegen diese Stoffe als aufgeklärt gelten kann, erschien eine Austestung der Mundkeime gegen Penicillin und Tetracyclin während und nach einer solchen Lutschtablettenmedikation interessant, vor allem im Hinblick auf die Wirkungsmöglichkeit einer eventuell gleichlaufenden allgemeinen Penicillin- oder Tetracyclintherapie.

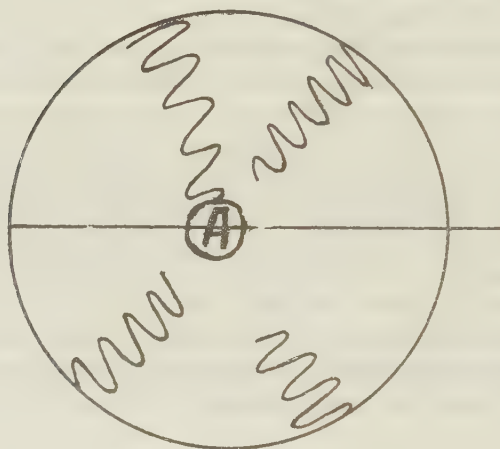
Das Testmaterial wurde mit einem sterilen Tupferstäbchen am weichen Gaumen abgenommen und zwar bei allen untersuchten Personen etwa eine Stunde vor dem Mittagessen.

Die Tests wurden von der Staatlichen Bakteriologischen Untersuchungsanstalt München mit einer Plattentestmethode durchgeführt.

Auf 5 % Blutagarplatten von 9 cm Durchmesser wurde im Mittelpunkt ein Loch ausgestanzt, in welches Tetracyclin oder Penicillin eingebracht wurde. Rund um dieses Loch wurden in radiärer Anordnung patienteneigene Bakterienstämme und entsprechende, schon getestete Kontrollstämme mit einer Öse dem Agar aufgeimpft.

Der Vorteil dieser Methode ist, dass sich Patienten- und Kontrollstämme auf der gleichen Platte unter den gleichen Nährboden- und Antibiotikabedingungen entwickeln. Aus dem unter diesen Umständen entstandenen Verhältnis der Hemmhöfe von Patientenstamm und Kontrollstamm lässt

sich die Empfindlichkeit des Patientenstammes ansehen. Die Hemmhöfe der Bakterien werden in mm angegeben.



Petrilschale mit antibioticahaltigem Loch im Mittelpunkt.

- I. -- Hälfte der Schale, die mit dem Patientenstamme beimpft ist.
- II. -- Hälfte der Schale, die mit den Kontrollstämmen beimpft ist.

Formular mit Testergebnissen:

Die gezüchteten Bakterienstämme wurden auf Empfindlichkeit gegenüber den jeweils angeführten Antibiotica und Sulfonamiden geprüft.

Als Vergleich dienten Laboratoriumstämmen, deren gute Empfindlichkeit bekannt ist.

Die unten angegebenen Zahlen geben den Durchmesser des Hemmhofes in Millimeter an, in welchem kein Bakterienwachstum nach 24 Stunden auftrat, wobei im Zentrum der Kulturplatte das Medikament sich befand.

Der Vergleich des Hemmhofes des Patientenstammes mit dem darunterstehenden Hemmhof des entsprechenden Kontrollstammes ergibt die Empfindlichkeit des Patientenstammes.

(z. B.: 30 (Hemmhof des Patientenstammes) = sehr empfindlich,
 15 (Hemmhof des Kontrollstammes)
 15 (Hemmhof des Patientenstammes) = empfindlich,
 15 (Hemmhof des Kontrollstammes)
 0 (Hemmhof des Patientenstammes) = unempfindlich,
 15 (Hemmhof des Kontrollstammes)

Testungsergebnisse

Patientenstamm (= Pat) Kontrollstamm (= Kst)		Peni- cillin	Strepto- mycin	Tetra- cycline*	Supronal
1) Pat: <i>Staph. aureus</i>	Kst: <i>Staph. aureus</i>	26	26	18	26
		20	24	18	20
2) Pat: <i>Staph. aureus</i>	Kst: <i>Staph. aureus</i>	22	24	34	30
		20	24	18	20
3) Pat: <i>Staph. aureus</i>	Kst: <i>Staph. aureus</i>	12	16	10	18
		20	24	18	20
4) Pat: <i>Staph. aureus</i>	Kst: <i>Staph. aureus</i>	14	24	20	20
		20	24	18	20
5) Pat: <i>Staph. aureus</i>	Kst: <i>Staph. aureus</i>				

* Penicillin, Streptomycin, Tetracyclin, Tetracyclin

Um die an verschiedenen Tagen gewonnenen Hemmhofwerte eines Patienten miteinander zu vergleichen und übersichtlich darzustellen, wurden die Verhältniszahlen aus den mm-Werten DES PATIENTENSTAMMS : mm-Werten DES KONTROLLSTAMMES errechnet.

Diese Verhältniszahlen wurden dann entlang einer horizontalen Zeitachse aufgetragen zu der die Normachse der Verhältniszahlen senkrecht verläuft.

I = Mittelwert = "empfindlich".

Werte über I = "sehr empfindlich".

Werte unter I = "gering empfindlich".

0 = "unempfindlich" = vollständige Resistenz.

Die Punkte der Kurven geben nur die Verhältniszahlen der grünwachsenden Streptokokken wieder. Es entsprechen die mit einer fortlaufenden Linie verbundenen Punkte der Penicillinempfindlichkeit und die mit einer gestrichelten Linie verbundenen der Tetracyclinempfindlichkeit.

Während des Versuchs neu auftretende Mikroorganismen sind über dem Datum ihres Erscheinens vermerkt.

A = anhämolysierende Streptokokken,

M = *Micrococcus catarrhalis*,

S = *Staphylococcus aureus* hämolysierend,

C = *Coli* und Stäbchen der Darmflora.

Diese Angaben sind für alle Kurven gleich.

Darstellung und Interpretation der Testergebnisse der mit oralen Tetracyclin SF. "Tetracyclin mit Vitaminzusatz der Firma Pfizer, die neuere Bezeichnung für dieses Präparat ist Tetracyclin SV." behandelten Patienten.

1 Kapsel Tetracyclin SF. enthält:

250,0	mg	Tetracyclin
75,0	"	Ascorbinsäure
25,0	"	Nikotinsäureamid
2,5	"	Thiamin-Mononitrat
2,5	"	Riboflavin
5,0	"	x Calcium-Pantothenat
0,5	"	Pyridoxinhydrochlorid
0,5	"	Menadion (entspr. Vit. K)
0,375	"	Folsäure
0,001	"	Vit. B 12

Bei 2 von 12 Patienten musste die orale Applikation von Tetracyclin SF. wegen auftretender Diarrhöen aufgegeben und durch intramuskuläre Injektion ersetzt werden.

Die Anzahl der ausgetesteten Kulturen bestimmt die Reihenfolge der Fälle.

Fall I Johann J. 49 jähriger Patient, Loböropneumonie des rechten Unterlappens, hochtoxischer Allgemeinzustand.

Senkung 102/113

Tetracyn SF. tägl. 8 x 1 vom 3.1. bis 18.1.
 6 x 1 " 19.1. " 13.2.
 4 x 1 " 14.2. " 17.2.

Die Rachenabstriche und ihre Austestung begannen am 4. 2.

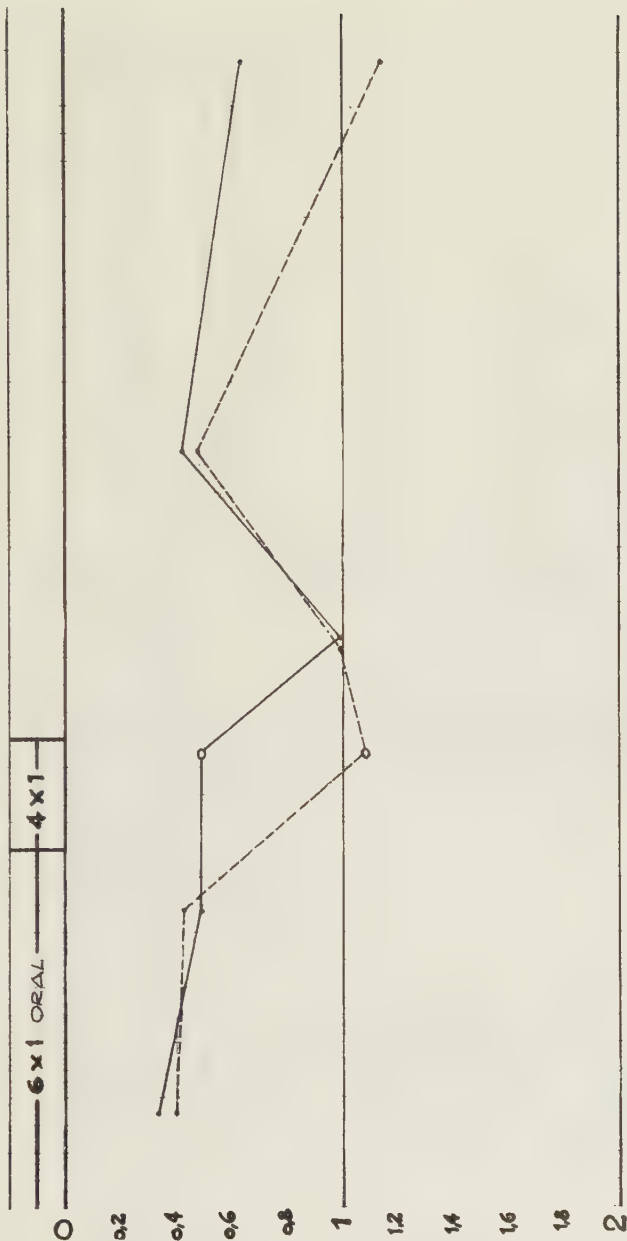
Abstriche:

Ergebnisse:

1. 4.2.58 grünw. Str. u. Staph. -a. -hämol.
2. 10.2.58 grünw. Str.
3. 17.2.58 grünw. Str. (nur nach Anreicherung darstellbar) u. Staph. -a -hämol.
4. 21.2.58 grünw. Str. u. -anhämol. Str.
5. 28.2.58 grünw. Str. u. -Microc. catarrh.
6. 13.3.58 grünw. Str.

Die aufgetretenen Staph. -a-hämol. sind immer resistent, sowohl gegen Penicillin als auch gegen Tetracyn SF. Die Resistenz - Kurven von Penicillin und Tetracyn SF. verlaufen ungefähr parallel, während der Medikation. Nach Absetzen der Therapie fällt die Resistenz gegen Tetracyn SF. schneller ab. Während der ganzen Therapie schwankt die Resistenz der grünw. Str. zwischen 0 und 1. Nach der Therapie erfolgt ein vorübergehender Abfall bis 1 und dann nach einem nochmaligen Resistenzanstieg, etwa 3 Wochen nach der Therapie ein schnellerer Abfall der Resistenz gegen Tetracyclin als gegen Penicillin.

FALL I. JOHANN J. TETRACYN SF. ORAL (1 KAPSEL = 250 mgr.)



S														S														A														M													
MEDIKATION														MEDI-KATION														MEDI-KATION														MEDI-KATION													
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.														

Fall II Rudolf F. 55 jähriger Patient, Lebercirrhose, Ascites, Cholangitis, schwerkranker Allgemeinzustand.

Senkung 39/72

Tetracycl. SF. tägl. 4 x 1 vom 3.2. bis 26.2.58 gest. 29.3.58

Abstriche:

1. 12.2.58
 2. 17.2.58
 3. 21.2.58
 4. 25.2.58
 5. 28.2.58
 6. 6.3.58
 7. 11.3.58
 8. 15.3.58
 9. 20.3.58
 10. 28.3.58
- Ergebnisse:
- grünw. Str.
 - grünw. Str. u. Staph. -a-häm. u. Hefen
 - grünw. Str. u. anhämol. Str. u. Hefen
 - grünw. Str. (nur nach Anreicherung darstellbar)
 - grünw. Str.
 - grünw. Str. u. anhämol. Str.
 - anhämol. Str.
 - grünw. Str. u. Microc. catharrh. u. Hefen
 - grünw. Str. u. Hefen
 - grünw. Str. u. Hefen

Die am 17.2. aufgetretenen Staph. -a.-häm. waren resistent. Die Tetracycl. SF. - u. Penicillin-Kuren der grünw. Str. laufen in etwa parallel, ausser einem einmaligen kurzen Resistenzverlust gegenüber Tetracycl. SF. während der Therapie, bewegen sich die Werte für beide Medikamente zwischen 0 und 1 wobei die Resistenz gegen Penicillin durchwegs etwas höher ist.

Beachtenswert ist hier das häufige Auftreten von Hefen und der vorübergehende Ausfall der resistenten, grünw. Str. nach der Medikation. Etwa 3 Wochen nach Absetzen von Tetracycl. SF. kommt es zu einem beginnenden Resistenzverlust gegen beide Medikamente. Eine Woche später, kurz vor dem Tod des Patienten, steigt die Resistenz gegen Penicillin wieder an.

Fall III Richard S. 50 jähriger Patient, chron. Meningitis nach Operation eines Hypophysenadenoms am 11. 12. 57, reduzierter Ernährungs- und Allgemeinzustand.

Senkung 69/118

Hatte vor und nach der Operation Antibiotikagaben, deren Art und Dosis unbekannt sind.

Tetracycl. SF. tägl. 4 x 1 vom 21. 2. 58 bis 9. 4. 58

Abstriche:

1. 13. 2. 58

2. 17. 2. 58

3. 21. 2. 58

4. 25. 2. 58

5. 1. 3. 58

6. 6. 3. 58

7. 11. 3. 58

8. 15. 3. 58

9. 20. 3. 58

10. 28. 3. 58

11. 3. 4. 58

12. 8. 4. 58

Ergebnisse:

grünw. Str. u. Staph. -a. -hämol.

--- Staph. -a. -hämol.

grünw. Str. u. Staph. -a. -hämol.

grünw. Str. u. Staph. -a. -hämol.

--- Staph. -a. -hämol. u. anhämol. Str.

grünw. Str. u. Staph. -a. -hämol.

--- Staph. -a. -hämol.

--- Staph. -a. -hämol. u. anhämol. Str. u. Hefen

grünw. Str. u. Staph. -a. -hämol.

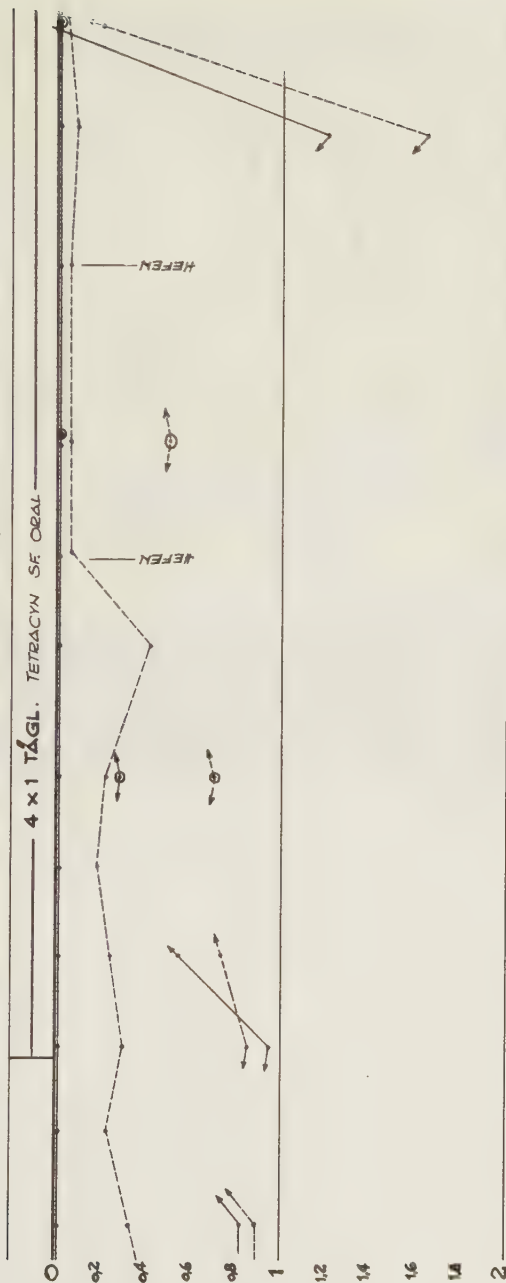
--- Staph. -a. -hämol. u. Hefen

grünw. Str. u. Staph. -a. -hämol.

grünw. Str. u. Staph. -a. -hämol.

Die durchlaufenden Kurven stellen die Penicillin- und Tetracyclinempfindlichkeit der Staph. -a. -hämol. dar. Die Staph. -a. -hämol. waren vor und während der Therapie penicillinresistent. Ihre Resistenz gegen Tetracyclin stieg etwa 3 Wochen nach Beginn der Therapie auf 0 an. Auch hier ist das Auftreten von Hefen beachtenswert. Die zeitweise vorhandenen grünw. Str. (unterbrochene Kurve mit Pfeil) waren gegen Penicillin unempfindlicher als gegen Tetracyclin. Mit einer Ausnahme lagen die Werte immer zwischen 0 und 1.

FALL III RICHARD S. TETRACYN SF. ORAL (1 KAPSEL = 250 mgr.)



A

A

12. FEB.

12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20.

MEDIKATION-

Fall IV Wilhelm S. 68 jähriger Patient, Verdacht auf produktive Tb.
Mittelschwere Rechtsinsuffizienz, Verdacht auf Dickdarm Ca,
Silikosis.

Tetracycl. SF. tägl. 4 x 1 vom 5.2.58 bis 13.2.58
200 + 100 i. m. vom 14.2. bis 18.2.58

Durchfälle vom 13.2. bis 22.2.58.

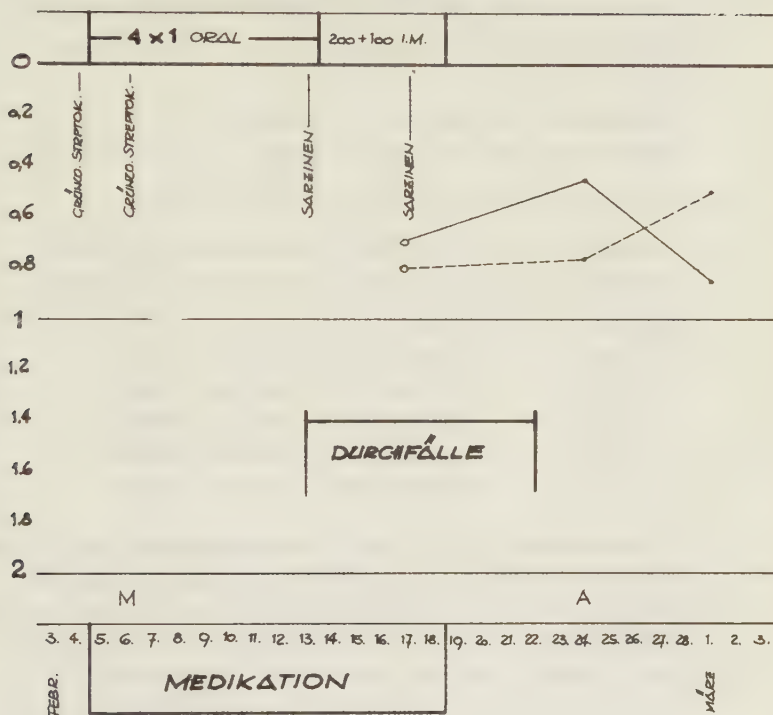
Abstriche:	Ergebnisse:
1. 4.2.58	grünw. Str.
2. 6.2.58	grünw. Str. u. Microc. catarrh.
3. 13.2.58	--- <u>Sarzinen</u>

Ab dem 14.2.58 musste wegen der heftigen Durchfälle von der oralen Applikation zur i. m. Applikation übergegangen werden.

4. 17.2.58	grünw. Str. (nur nach Anreicherung darstellbar) <u>Sarzinen</u>
5. 24.2.58	grünw. Str. u. -anhämol. Str.
6. 1.3.58	grünw. Str.

Im Laufe der oralen Therapie traten die grünw. Str. zu Gunsten der Sarzinen zurück. Während der i. m. Applikation verschob sich das Bild wieder allmählich zu Gunsten der grünw. Str. Nach Beendigung der Therapie fiel die Resistenz gegen penicillin langsam ab, im Gegensatz zur Tetracyclinresistenz, die sich sogar etwas erhöhte.

FALL IX WILHELM S. TETRACYN SF.



Fall V Alfred S. 42 jähriger Patient, Verdacht auf Endocarditis lenta, Cholelithiasis und Cholecystitis, reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand.

Senkung 54/23

Vorausgegangen ist eine i. m. Tetracycl. SF.

Therapie von 200 + 100 I. E. i. m. tägl. vom 2.3. bis 8.3.58

Tetracycl. SF. tägl. 4 x 1 (oral) vom 15.3. bis 17.3.58

Der Patient hatte bei früheren Erkrankungen schon Antibiotika bekommen, deren Art und Dosis nicht festzustellen waren.

Abstriche:

Ergebnisse:

1. 14.3.58

grünw. Str. u. Microc. catarrh.

2. 17.3.58

grünw. Str. u. Microc. catarrh.

3. 20.3.58

grünw. Str. u. Microc. catarrh.

4. 28.3.58

grünw. Str. u. Microc. catarrh.

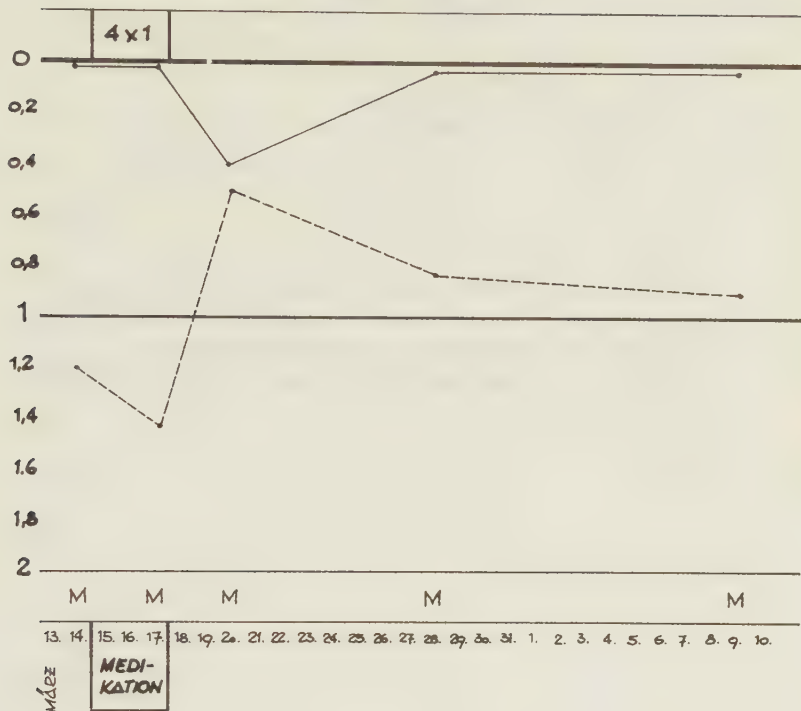
5. 9.4.58

grünw. Str. u. Microc. catarrh.

Die Resistenzkurve für die Penicillinempfindlichkeit verläuft im Bereich von 0 bis 0,4. Im Anschluss an die kurze Tetracycl. SF.-Therapie kommt es zu einer vorübergehenden, geringen Resistenzverminderung. 10 Tage nach der Therapie ist die Penicillin-Resistenz wieder wie vor der Therapie auf 0 angestiegen.

Die Tetracyclin-Kurve verläuft fast spiegelbildlich. Nach Abschluss der Medikation kommt es zu einem Resistenzanstieg von kurzer Dauer, danach fällt die Resistenz langsam wieder ab. Hat aber 3 Wochen nach der Tetracycl. SF.-Behandlung ihren ursprünglichen Werte noch nicht wieder erreicht.

FALL V ALFRED S. TETRACYN SF. ORAL



Fall VI Ludwig v. V-W. (Diagnose unklar)

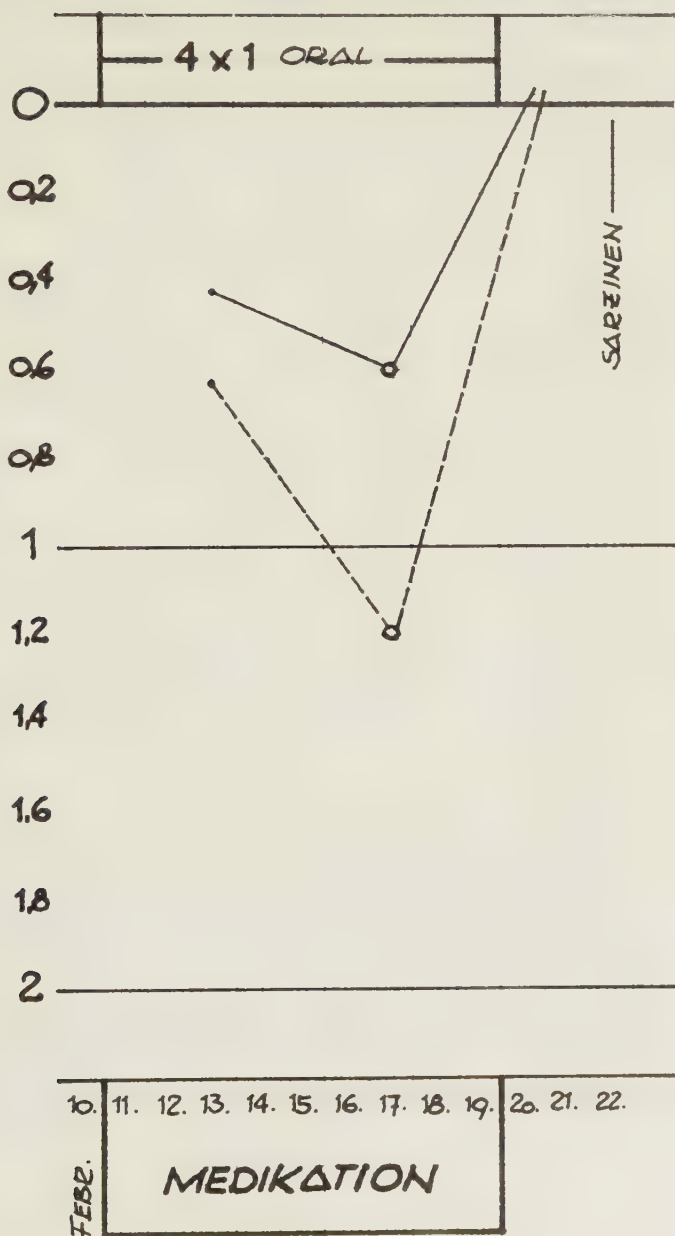
Tetracycl. SF. tägl. 4 x 1 vom 11.2.58 bis 19.2.58

Abstriche:	Ergebnisse:
1. 13.2.58	grünw. Str.
2. 17.2.58	grünw. Str. (nach Anreicherung)
3. 20.2.58	kein Bakterienwachstum
4. 22.2.58	<u>Sarzen</u>

Die Penicillin-Resistenz steigt während der Behandlung gering an, die grünw. Str. werden stark verringert und verschwinden ganz. Nach der Behandlung herrschen Sarzen vor.

Die Tetracyclin-Resistenz fällt während der Therapie steil ab.

FALL VI LUDWIG V. VED. TETRACYN SF.



Fall VII Johann P. 60 jähriger Patient, Neoplasma pulmonis im rechten Unterlappen, guter Ernährungszustand, ausreichender Allgemeinzustand, jedoch starker Gewichtsverlust im letzten Monat (7 kg)

Senkung 92/120

Penifen	tägl. 5 x 1	vom 19.1.58	bis 22.1.58
Tetracycl. SF.	" 4 x 1	" 22.1.58	" 1.2.58
	200 + 100 i. m.	" 2.2.58	" 10.2.58
	tägl. 4 x 1	" 11.2.58	" 16.2.58
	" 4 x 1	" 15.3.58	" 19.3.58

Abstriche:

1. 18.1.58
2. 20.1.58
3. 21.1.58
4. 22.1.58
5. 23.1.58
6. 28.1.58
7. 31.1.58
8. 4.2.58
9. 8.2.58
10. 12.2.58
11. 16.2.58
12. 21.2.58
13. 17.3.58

Ergebnisse:

- grünw. Str.
 grünw. Str.
 grünw. Str. (nur nach Anreicherung)
 grünw. Str. u. Hefen
 grünw. Str. u. anhämol. Str.
 grünw. Str. u. Hefen
 grünw. Str. u. Hefen
 grünw. Str. u. Hefen
 grünw. Str. (nur nach Anreicherung)
 grünw. Str. (nur nach Anreicherung)
 grünw. Str. (nur nach Anreicherung)
 grünw. Str. u. -anhämol. Str. u. Coli
 grünw. Str. u. Staph. -a. -hämol. u. Hefen

(Testergebnisse nur von den 3 letzten Abstrichen (ab 16.2.58) vorhanden.)

Schon am 3. Tage der Penifen-Behandlung treten die grünw.Str. zurück und die Hefen erscheinen. Die Hefen dominieren noch während der sofort an die Penifen-Medikation anschliessenden oralen Tetracycl. SF. -Therapie und verschwinden erst nachdem das Breitspektrumantibiotikum schon 6 Tage i. m. verabreicht worden ist.

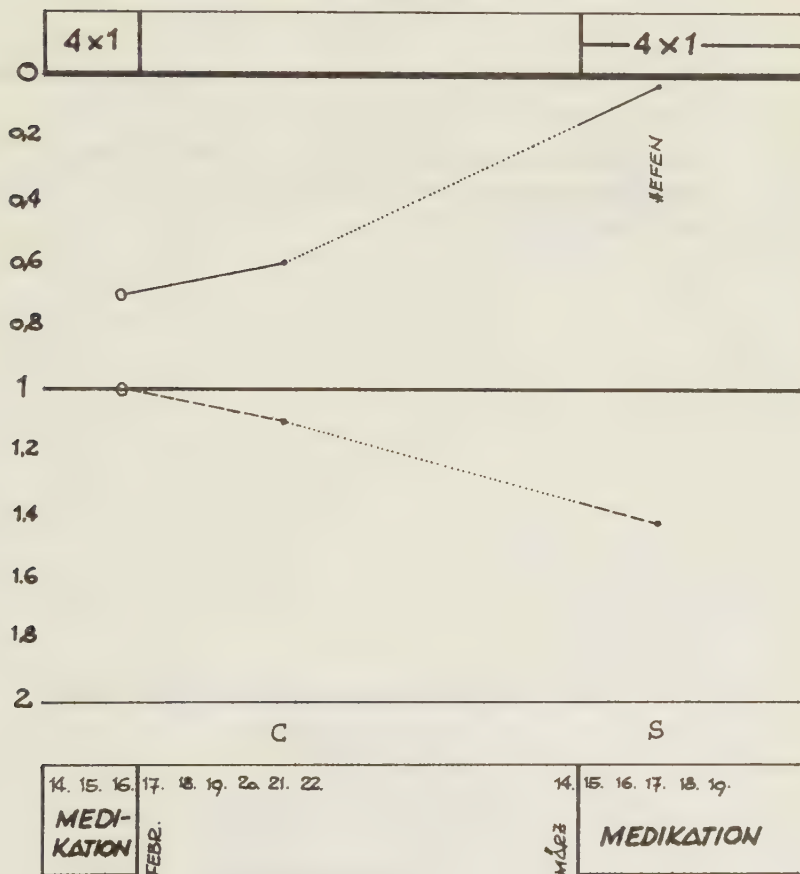
Bei nochmaliger Einführung der oralen Applikation nehmen die grünw.Str. ab. Nach der Medikation anhämol. Str. und Coli.

Vorübergehende Entlassung des Patienten. (22.2.58 - 14.3.58).

Als 3 Wochen später die orale Tetracycl SF Therapie wieder aufgenommen wird, zeigt die bakteriologische Kultur grünw. Str. und Staph. - a-hämol. und Hefen.

Staph. - a-hämol. ist resistent gegen Penicillin und Tetracyclin. Die Resistenz der grünw. Str. bewegt sich im Raum von 0 bis 1. In der therapiefreien Zeit steigt die Resistenz gegen Penicillin bis 0 an während sie gegen Tetracyclin auf 1,34 abfällt.

FALL VII JOHANN P. TETRACYCL SF. ORAL



Fall IX Alois F. 50 jähriger Patient, Pneumonie, schwerkranker Allgemeinzustand.

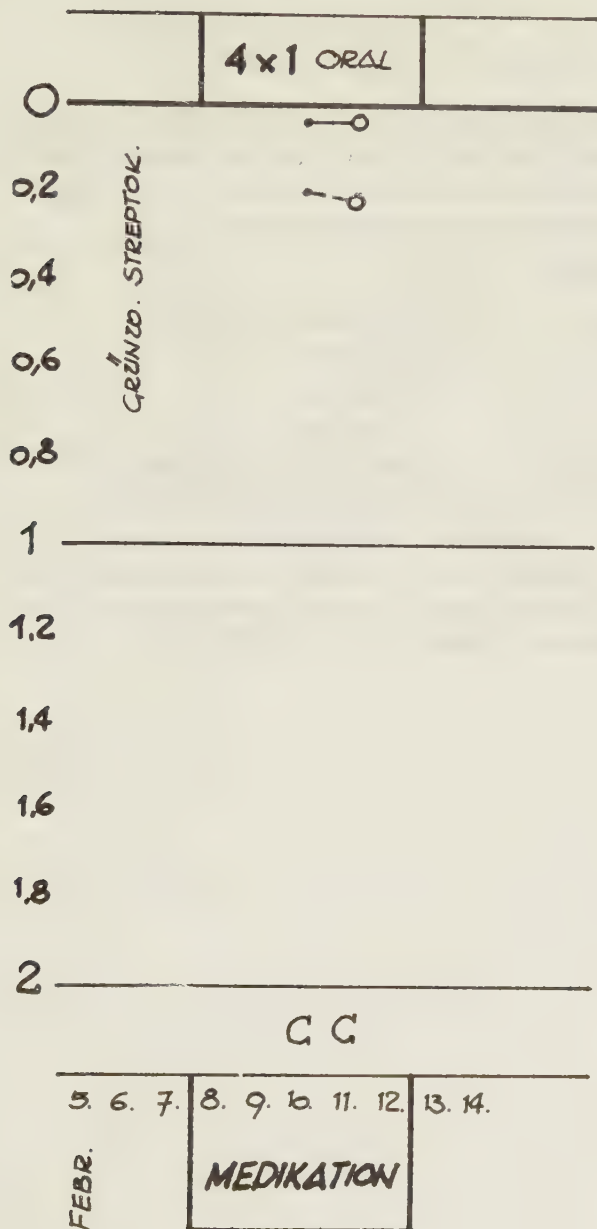
Tetracycl SF. tägl. 4 x 1 vom 8.2.58 bis 12.2.58
gest. 14.2.58

Abstriche:	Ergebnisse:
1. 6.2.58	grünw. Str.
2. 10.2.58	--- Staph. -a-hämol. u. <u>Coli</u>
3. 11.2.58	nach Anreicherung: Staph. -a-hämol. u. <u>Enteroc.</u>

Gegen Penicillin sind alle Keime resistent. Die geringe Empfindlichkeit gegen Tetracyclin liegt bei 0, 2.

Mit zunehmender Verschlechterung des Krankheitsbildes verschwinden die grünw. Str. an ihre Stelle treten Staph. -a-hämol. und Stäbchen der Darmflora.

FALL IX ALOIS F. TETRACYN SF.



Von Fall X, XI, XII wurden nur Kulturen angelegt und keine Austestungen gemacht. *

Fall X Ferdinand B. 62 jähriger Patient, schwerstes Emphysen und Tb beider Oberfelder und Bronchitis chron. und Bronchiektasen beiderseits, enorme Zyanose der Haut. Reduzierter Ernährungszustand und schwerkranker Allgemeinzustand.

Senkung 2/5

Tetracycl. SF. tägl. 4 x 1 vom 5.3.58 bis 11.3.58
gest. 14.3.58

Abstriche:

1. 5.3.58
2. 7.3.58
3. 11.3.58

Ergebnisse:

- grünw. Str. u. anhämol. Str.
grünw. Str. u. anhämol. Str.
--- Stäbchen der Darmflora

Mit zunehmender Verschlechterung des Krankheitsbildes und während der Antibiotica - Therapie verdrängten die Stäbchen der Darmflora die grünw. Str. u. anhämol. Str.

Fall XI Josef H. 52 jähriger Patient, subakute bis akute Cholecystitis und Cholangitis bei Verdacht auf Cholelythiasis und schwere Leberparenchymschädigung.

Reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand.

Tetracycl. SF. tägl. 4 x 1 vom 27.2. bis 4.3.58

Durchfälle " 3.3. " 5.3.58

Tetracycl. SF. i.m. 200 + 100 " 5.3. " 12.3.58

Abstriche:

1. 1.3.58

2. 3.3.58

3. 7.3.58

4. 11.3.58

Ergebnisse:

grünw. Str. u. Hefen

grünw. Str.

grünw. Str. (nur nach Anreicherung)

grünw. Str.

Hier behalten die grünw. Str. ihre Vorherrschaft, nur am Ende der oralen Medikation treten Hefen auf, die aber mit Abbruch der oralen Therapie wieder verschwinden.

Fall XII Emmerich B. 66 jährige: Patient, schwere destruierende Emphysebronchitis mit Bronchiektasien, leichte diffuse Myocardschädigung, mässiger Allgemein- und Ernährungszustand.

Tetracycl. SF. tägl. 4 x 1 vom 16.1.58 bis 20.1.58

" 4.2.58 " 9.2.58

Abstriche:

1. 18.1.58

2. 22.1.58

3. 2.2.58

4. 5.2.58

5. 10.2.58

6. 17.2.58

Ergebnisse:

grünw. Str. (nur nach Anreicherung)
und Hefen

--- anhämol. Str.

grünw. Str. u. Hefen

grünw. Str.

grünw. Str. u. Hefen

--• auch nach Anreicherung nur Hefen

Während und nach der Tetracyclin-Therapie treten Hefen auf neben den grünw. u. anhämol. Str.

ZUSAMMENFASSUNG UND BESPRECHUNG DER 12 FÄLLE.

Über den Resistenzverlauf lässt sich nichts absolut Gültiges sagen, da die Resistenz gegen Antibiotika nur bei den wenigsten Patienten vor und nach der Tetracycl. SF. - Therapie genügend ausgetestet werden konnte, weil die Patienten entweder aus anderen Kliniken, die schon eine Antibiotikabehandlung begonnen hatten, kamen oder später wieder weiter überwiesen werden mussten. 3 von den 12 beobachteten Patienten starben.

Trotz der verschiedenartigen Krankheitsbilder, den Unterschieden in der Behandlungsweise und -Dauer war bei allen Patienten die Resistenz der grünw. Mundstr. grösser gegen Penicillin als gegen Tetracyclin.

Alle auftretenden Staph. -a-hämol. waren völlig Penicillinresistent; sie wurden es auch in einem Fall nach 3 wöchiger Tetracycl. SF. - Therapie gegen Tetracyclin.

In 4 Fällen kam es in den ersten Tagen der Medikation zu einem Resistenzabfall und nach Absetzen der Therapie zunächst zu einem Resistenzanstieg.

In den Fällen, die noch längere Zeit nach Absetzen der Tetracycl. SF.-Behandlung beobachtet werden konnten, kam es im Verlauf von 2 - 3 Wochen wieder zu einem Resistenzabfall, der manchmal sogar die Empfindlichkeitsstufen von vor der Therapie erreichte. (Fall I, III, V und VII). (Dies gilt nur für die Tetracyclin-Kurve).

Bei 11 Patienten kommt es während oder kurz nach der Behandlung zu reversiblen Floraverschiebungen, d.h. die grünw. Str. verlieren ihre dominierende Stellung zugunsten von an-hämol. Str., Staph.-a-hämol., Micrococ. catarrh., Hefen und Darmbakterien.

2 Fälle (IV und IX) sind vorhanden mit vorübergehender Zerstörung der normalen Mundflora, sodass nur noch Sarzinen vorhanden sind (IV) und

vereinzelte grünw. Str. Patient IV hatte zur gleichen Zeit heftige Diarrhöen.

Bei 4 der 12 Patienten zeigten sich Coli und andere Darmbakterien in der Mundhöhle (VII, VIII, IX und X) bei Fall VII treten die Coli nach 4 wöchiger, abwechselnd oraler und i. m. Tetracycl. - Applikation auf. Bei Fall VIII erscheinen die Coli erst nach Therapie zugleich mit einem starken Resistenzanstieg der grünw. Str.

Die Patienten VII und VIII waren zu dieser Zeit schwer krank. (Das Auftreten von Coli in der Mundflora deutet auf eine sehr starke Schädigung der physiologischen Flora hin.)

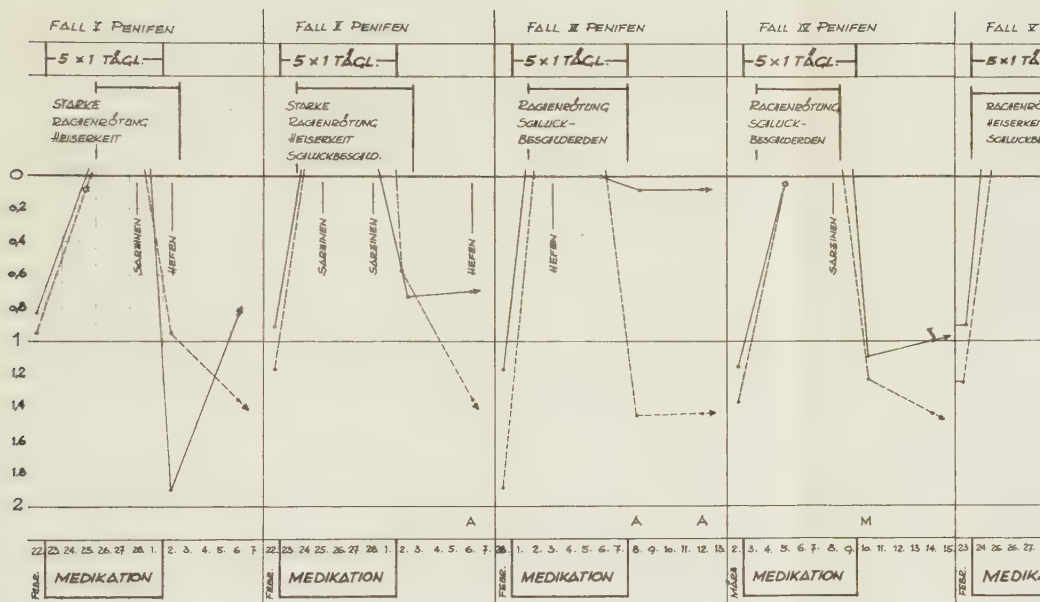
In den Fällen IX und X waren die Coli schon nach 3 - 4 tägiger Tetracycl. - Therapie vorhanden. Beide Patienten starben einige Tage später.

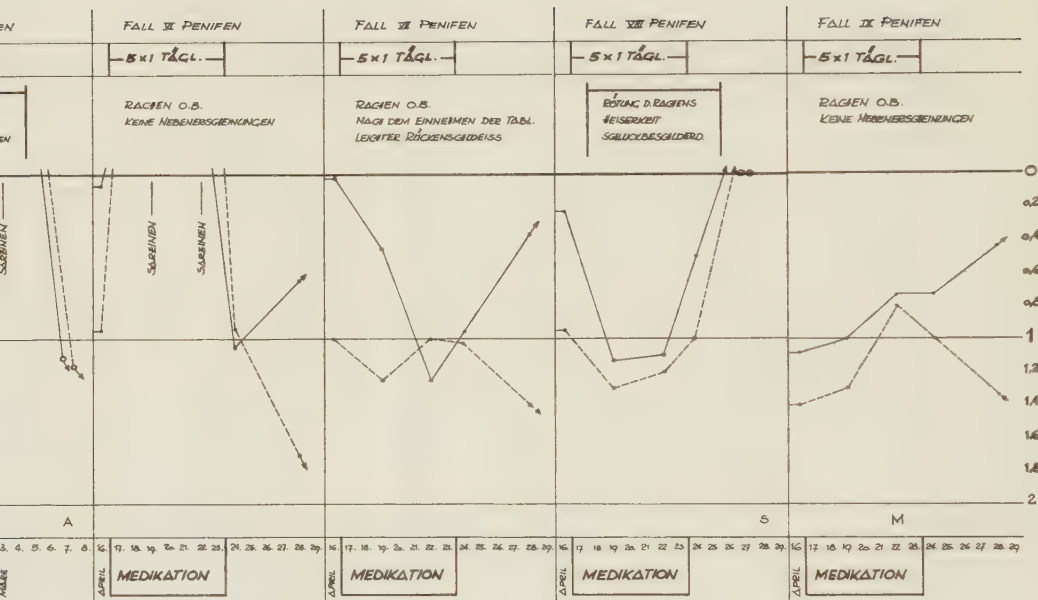
Coli und Hefen befanden sich nie in den gleichen Abstrichen. Das Auftreten von Hefen, verglichen mit den Ergebnissen der Literatur, war unerwartet gross.

6 Patienten wiesen über einige Zeit während und auch nach der Tetracycl. - Therapie ein Überwiegen der Hefen in der Mundflora auf, das allerdings in keinem erkennbaren Zusammenhang stand mit der jeweiligen Resistenzlage.

Vorrübergehende Durchfälle hatte auch Patient XI - ohne gleichzeitige schwere Störungen der Mund- und Rachenflora. Bei den beiden Patienten (mit Diarrhöen) waren während dieser Zeit keine pathogenen Darmkeime festzustellen.

Sonstige Nebenwirkungen wurden nicht bemerkt.





VERSUCHE MIT PENIFEN-TABLETTEN.

Die Untersuchungen über die Wirkung von antibiotikahaltigen Lutschtabletten wurden mit gesunden Personen durchgeführt.

9 Versuchspersonen nahmen 7 Tage lang täglich 5 Tabletten Penifen gleichmässig über den Tag verteilt.

Die Abstriche wurden wie folgt gemacht:

- A 1 = 1 Tag vor Versuchsbeginn
- A 2 = am 3. Versuchstag
- A 3 = am 6. Versuchstag
- A 4 = am 1. Tag nach der Versuchswoche
- A 5 = am 5. Tag nach der Versuchswoche.

Fall I 25 Jahre alt

Abstrich:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str. (nur nach Anreicherung)
A 3	--- Sarzinen
A 4	grünw. Str. und <u>Hefen</u>
A 5	grünw. Str.

Die Resistenz der grünw. Str. gegen Penicillin und Tetracyclin war bei A 1 0,8 und 0,95 und stieg für beide Medikamente bis zum 4. Versuchstag auf 0,1 an.

Am 6. Penifen-Tag waren nur noch Sarzinen vorhanden, die einen Tag nach der Medikation von Hefen und grünw. Str. verdrängt wurden.

Bei A 5 herrschen wieder die Mund- und Rachenfloraverhältnisse wie bei A 1.

Vom 3. Versuchstag bis einen Tag nach der Medikation traten Halsschmerzen auf, verbunden mit einer Rötung des Rachenraumes.

Fall II 24 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	--- <u>Sarzinen</u>
A 3	--- <u>Sarzinen</u>
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str. und Hefen

Schon am 3. Versuchstag waren die grünw. Str. verschwunden und an ihre Stelle Sarzinen getreten, A 3 zeigt das gleiche Bild. Bei A 4 haben die grünw. Str. die Sarzinen wieder abgelöst. A 5 zeigt grünw. Str. und Hefen. Die Resistenzwerte differieren von den Ausgangswerten. Vom 2. Versuchstag bis einen Tag nach der Medikation wurden Rötungen im Rachen, Halsschmerzen und Heiserkeit beobachtet.

Fall III 23 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	--- <u>Hefen</u>
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str. u. -anhämol. Str.
A 5	grünw. Str. u. -anhämol. Str.

Auch hier ist schon am 3. Tag des Versuchs die normale Mundflora eliminiert, die Hefen dominieren. Bei A 3 treten wieder einige, aber fast völlig resistente grünw. Str. auf. A 4: die anhämol. Str. kommen hinzu. Die Resistenz gegen Tetracyclin ist sprunghaft abgefallen. A 5 grünw. und anhämol. Str., sie sind noch fast völlig penicillinresistent. Rötung des Rachens und Halsschmerzen beeindruckten vom 2. Versuchstag bis zum Ende der Medikation.

Fall IV 25 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str. (nur nach Anreicherung)
A 3	--- <u>Sarzinen</u>
A 4	grünw. Str. u. Micrococ. catarrh.
A 5	grünw. Str.

Die Resistenz gegen Tetracyclin und Penicillin steigt bis A 2 auf fast 0 an.

A 3: die grünw. Str. sind verschwunden, an ihrer Stelle Sarzinen.

A 4: grünw. Str. treten wieder auf mit den gleichen Resistenzwerten wie bei A 1. Auftreten von Micrococ. catarrh.

A 5: grünw. Str.

Vom 2. bis 6. Versuchstag wurde über Rötung des Rachens, Heiserkeit und Halsschmerzen geklagt.

Fall V 24 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	--- kein Bakterienwachstum
A 3	--- <u>Sarzinen</u>
A 4	--- <u>Sarzinen</u>
A 5	grünw. Str. u. anhämol. Str. (nur nach Anreicherung).

Die Versuchsperson hatte starke Rötung des Rachens, Halsschmerzen und Heiserkeit vom 2. Versuchstag bis nach der Medikation.

Beachtenswert ist bei A 2 die völlige Bakteriostase (Fehler möglich?), das lange Dominieren der Sarzinen und das späte (A 5) und mengenmässig geringe Aufkommen der grünw. Str., die wieder die früheren Resistenzwerte zeigen.

Fall VI 17 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	--- <u>Sarzinen</u>
A 3	--- <u>Sarzinen</u>
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str.

Hier wieder bei A 2 das Verschwinden der grünw. Str. und das Vorhandensein von Sarzinen, so bei A 3.

A 4: die Tetracyclinresistenz der grünw. Str. erreicht wieder ihren Ausgangswert, während die Penicillinresistenz weit geringer ist, als bei A 1.

A 5: die Penicillinresistenz steigt wieder an (0, 6) während die Tetracyclinresistenz enorm abfällt (1, 6). Eine bestehende Gingivitis wurde während der Medikation gebessert. Keine Nebenerscheinungen.

Fall VII 48 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str.

Die Tetracyclin- und Penifen-Kurven verlaufen völlig unerwartet und unerklärlich. Die Resistenz gegen Penicillin fällt während der Medikation rapide ab, ohne dass die empfindlichen Bakterien - wie zu erwarten - eliminiert wurden.

Nach der Medikation steigt die Resistenz wieder auf 0,36 an. Die Tetracyclin-Kurve fällt und steigt während der Behandlung und fällt nach der Versuchswoche über ihren Anfangswert hinaus ab.

Veränderungen des Rachens wurden nicht festgestellt. Die Versuchsperson gibt an, nach Einnehmen der Tabletten jedesmal leichten Rückenschweiss bemerkt zu haben.

Fall VIII 26 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str.
A 5	--- (nur nach Anreicherung) Staph. -a-hämol.

Auch hier völlig unerwarteter Kurvenverlauf und Bakterienbefund. Anstieg der Empfindlichkeit während der Medikation und Resistenzanstieg bei A 4.

A 5: sind keine grünw. Str. mehr vorhanden, an ihrer Stelle sind einige wenige, völlig resistente Staph. -a-hämol. Heftige Rötung des Rachens, Halsschmerzen und Heiserkeit vom 2. Versuchstag bis A 4.

Fall IX 18 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str. u. Micrococ. catarrh.
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str.

Die Resistenz gegen Penicillin steigt während und nach der Medikation fast gleichmässig von 1,1 bis 0,45. Die Resistenz gegen Tetracyclin steigt von A 1 bis A 3 von 1,2 - 0,8, fällt aber nach der Medikation wieder auf den Wert von A 1 ab. Im Rachen treten keine Veränderungen auf, auch sonst keine Nebenerscheinungen.

Die Personen von Fall VI, VII, und VIII gaben an, früher schon Penifen genommen zu haben. Möglicherweise ist dies die Ursache für das unerwartete Verhalten ihrer Mund- und Rachenflora.

BESPRECHUNG DER PENIFEN-FÄLLE.

Alle Versuchspersonen - ausser VI, VII, VIII - zeigen am 3. Versuchstag, spätestens am 6. eine Eliminierung der normalen Flora. Ist am 3. Versuchstag noch ursprüngliche Flora vorhanden, so ist sie zahlenmässig verringert und fast völlig resistent.

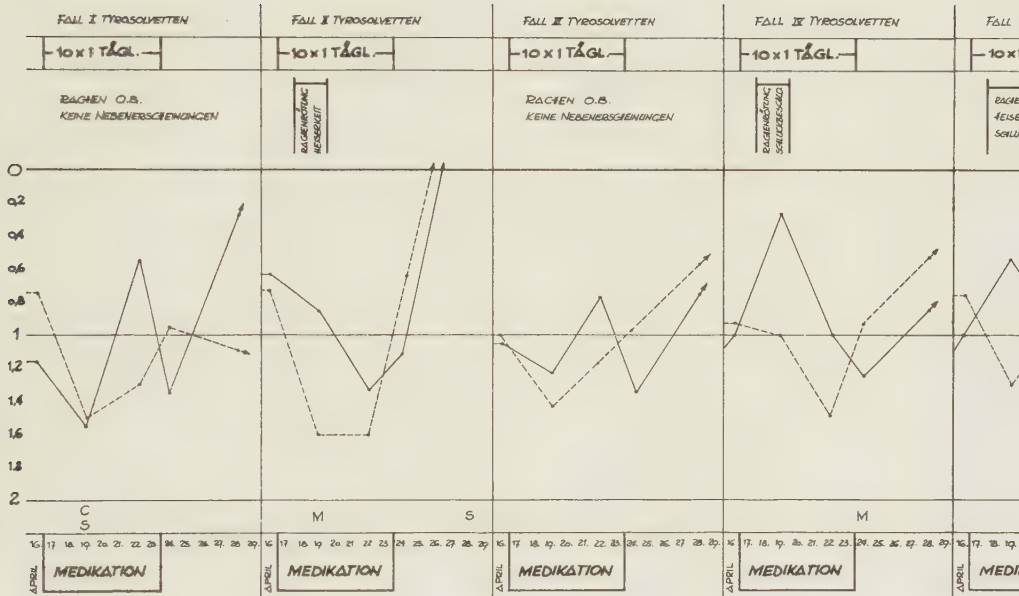
Die Floraveränderung zeigt sich im Auftreten von Sarzinen und Hefen anstelle der grünw. Str.

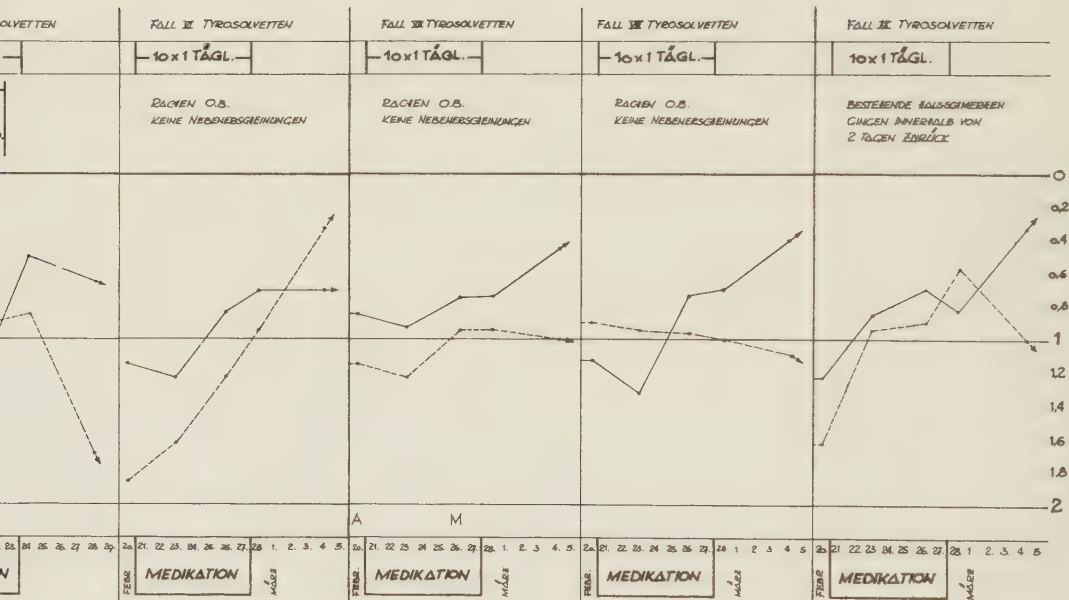
6 der 9 Versuchspersonen klagten im Verlauf der Medikation über Heiserkeit und Schluckbeschwerden. Die Rachenschleimhaut war düsterrot gefärbt und etwas geschwollen.

Es ist anzunehmen, dass die, durch das Medikament veränderte Mundflora die Schleimhaut angreifen konnte, die diese Aggresion mit Entzündung beantwortete.

Fall VII, VIII und IX nehmen in sofern eine Sonderstellung ein, als es sich um Krankenhauspersonal handelt, und alle 3 Versuchspersonen früher schon Penifen eingenommen haben.

Dies könnte auch die Erklärung sein für die Versuchsergebnisse bei diesen Fällen.





0.2
0.4
0.6
0.8
1
1.2
1.4
1.6
1.8
2

DIE ERGEBNISSE DES TYROSOLVETTENVERSUCHS.

9 Versuchspersonen nahmen während 7 Tagen täglich 10 Tyrosolvetten gleichmässig über den Tag verteilt.

Die Abstriche wurden, wie auch bei den Penifenuntersuchungen, folgendermassen gemacht:

- A 1 = 1 Tag vor Versuchsbeginn
- A 2 = am 3. Versuchstag
- A 3 = am 6. Versuchstag
- A 4 = am 1. Tag nach der Versuchswoche
- A 5 = am 5. Tag nach der Versuchswoche.

Fall I

23 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str. u. Staph.-a-hämol. u. <u>Coli</u>
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str. u. <u>Hefen</u>

A 2: während der Medikation Aufkommen von Staph.-a-hämol. und Coli, die aber bei A 3 wieder verschwunden sind. Die grünw. Str. sind immer vorhanden. Die Resistenz gegen Tetracyclin und Penicillin ist absolut unregelmässig steigend und fallend.

Rachenraum o.B.

Fall II 31 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str. u. Micrococ. catarrh.
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str. u. Micrococ. catarrh.
A 5	--- Staph.-a-hämol. (nach Anreicherung).

Vom 2. bis 4. Versuchstag Rötung im Rachen und leichte Heiserkeit.

Die grünw. Str. bleiben während der ganzen Medikation erhalten.

A 5: nach Medikation verdrängt Staph.-a-hämol. die grünw. Str.. Die bei A 2 und A 4 aufgetretenen Mikrococ. catarrh. verschwinden wieder.

Fall III 25 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str.

Rachen o. B.

Keine Bakteriostasen, kein Wandel in der Florazusammensetzung. Die Resistenzveränderungen gegen Tetracyclin und Penicillin verlaufen gleichmässig.

Fall IV 24 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str. u. Micrococ. catarrh.
A 5	grünw. Str.

Rötung des Rachens und Heiserkeit verbunden mit Schmerzen vom 2. bis 4. Versuchstag. Die grünw. Str. bleiben in unveränderter Menge.

A 4: vorübergehendes Aufkommen von Micrococ. catarrh.

Fall V 24 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str.

Vom 2. bis 6. Versuchstag Rötung des Rachens mit leichten Schmerzen und Heiserkeit.

Keine Floraverschiebung während und nach der Tyrosolvettenwoche.

Fall VI 30 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str.

Keine pathologischen Erscheinungen im Rachen. Kein Florawechsel.

Die Resistenz gegen Penicillin steigt während der Medikation von A 1 = 1,15 bis A 4 = 0,7. Die Resistenz gegen Tetracyclin steigt gleichmässig an von A 1 = 1,89 bis A 5 = 0,36.

Fall VII 26 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str. u. -anhämol. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str. u. Mikrococ. catarrh.
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str.

Keine pathologischen Erscheinungen im Rachen. Keine Bakteriostasen.

A 1: vorhandene anhämol. Str. verschwinden wieder bis zu A 2.

A 3: vorübergehendes Aufkommen von Mikrococ. catarrh.

Die Resistenz gegen Penicillin nimmt während des Versuchs gering zu und steigt anschliessend weiter an.

Die Tetracyclin-Kurve verläuft von A 1 bis A 4 fast parallel der Penicillin-Kurve, fällt aber bis A 5 wieder etwas ab.

Fall VIII 24 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str.

Rachen o. B.

Keine Floraverschiebung.

Die Resistenz gegen Penicillin steigt von A 2 = 0,9 bis A 5 = 0,4 fast gleichmässig an. Die Tetracyclin-Kurve zeigt im Bereich der Medikation einen Anstieg fällt aber anschliessend wieder bis zu ihrem Ausgangswert ab.

Fall IX 17 Jahre alt

Abstriche:	Ergebnisse:
A 1	grünw. Str.
A 2	grünw. Str.
A 3	grünw. Str.
A 4	grünw. Str.
A 5	grünw. Str.

Bestehende leichte Halsschmerzen der Versuchsperson vor Beginn der Medikation gingen innerhalb 3 Tagen zurück.

Kein Florawechsel.

Die Resistenz gegen Penicillin steigt während der Medikation an und auch - mit kurzer Unterbrechung - nach Abschluss der Tyrosolvettenwoche.

Die Tetracyclin-Kurve steigt während der Medikation an und fällt anschliessend wieder ab.

BESPRECHUNG DER TYROSOLVETTENFÄLLE.

Die Untersuchungsergebnisse sind, was ihre Resistenzveränderungen anbetrifft, sehr unterschiedlich und schwankend. Allen gleich ist nur, dass die Penicillinresistenz auch bei Tyrothrizingaben - wenn auch gering - zunimmt.

Die Penicillin-Kurve zeigt in allen Fällen bei A 5 eine höhere Resistenz als bei A 1.

Die Resistenz gegen Tetracyclin ist so schwankend, dass sich nichts Eindeutiges darüber aussagen lässt.

In keinem Fall rief die Tyrosolvetten - Behandlung eine Bakteriostase der grünw. Str. hervor.

Nur in einem von 9 Fällen (Fall I) trat eine erhebliche Veränderung in der Zusammensetzung der Flora ein.

Die pathologischen Befunde während der Medikation im Rahmen waren bedeutend geringer, als bei Penifen - entsprechend der weit geringeren Wirkung der Tyrosolvetten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Tetracyclinempfindlichkeit der Mund- und Rachenflora (insbesondere der grünw. Str.) ist bei allen Versuchspersonen - solange sie unbehandelt sind - grösser als die Penicillinempfindlichkeit.

Bei allen Kranken, die stationär peroral mit Tetracyclin SF behandelt worden sind, verlaufen die Resistenzkurven vor und nach der Therapie zwischen 0 und 1 (völlig resistent-empfindlich). Im Verlauf langanhaltender Tetracyclin SF-Therapie konnte ein Resistenzanstieg festgestellt werden und Veränderungen der Mund- und Rachenflora: Die grünw. Str. wurden zahlenmässig verringert oder verschwanden ganz, an ihrer Stelle erschienen: anhämol. Str., *Microc. catarrh.*, völlig resist. *Staph-a-hämol.*, *Sarzinen*, Hefen und *Coli*.

Bei 3 Patienten dominierten kurz vor dem Tode: resistente *Staph-a-hämol.*, *Coli* und Stäbchen der Darmflora. Es ist anzunehmen, dass diese Störungen im Gleichgewicht der Mikroorganismen nicht nur auf den Mund- und Rachenraum beschränkt bleiben.

Die Resistenzkurven der durchweg jüngeren und gesunden Personen der Lutschtablettenversuche verlaufen im Raume von 0,5 - 1,5, d.h. die Resistenz ihrer Mikroorganismen gegen Antibiotika ist geringer als die der mit oralem Tetracyclin SF behandelten Kranken.

Es ist noch unklar, ob diese unterschiedliche Empfindlichkeit der Bakterien vom Alter abhängig ist oder vielmehr von der Art der Erkrankung.

Die Ergebnisse der Lutschtablettenversuche waren entsprechend den beiden Medikamenten Penifen und Tyrosolvetten verschieden.

Penifen bewirkte bei 6 von 9 Versuchspersonen am 3., spätestens am 5. Versuchstag eine Eliminierung der normalen Mundflora zugunsten von *Sarzinen* und vereinzelt Hefen. Während dieser Zeit hatten die Versuchspersonen Rötung des Rachens, Schluckbeschwerden und Heiserkeit. Nach dem Versuch verschwanden diese Beschwerden, die grünw. Str. traten wieder auf und erreichten in etwa wieder die Resistenzwerte von vor dem Versuch.

Die Tyrosolvetten dagegen erreichten in keinem Fall eine Eliminierung der grünw. Str.

Entsprechend der geringen Wirkung kam es in keinem Fall zu nennenswerten Floraveränderungen, 3 von 9 Personen klagten über eine leichte Heiserkeit während der Medikation. Über die Resistenz der Keime gegen Penicillin und Tetracyclin bei Tyrothrizinbehandelten lässt sich nichts aussagen.

Man hat sich im Einzelfall zu überlegen, ob die Schäden, die mit einer Penifen-Therapie entstehen können, durch den therapeutischen Effekt gerechtfertigt werden.

Bisher war bei Breitspektrum-Antibiotika die orale Verabreichung der Applikationsform d. Wahl, da auf Grund ihrer chemischen Struktur die Herstellung und Verabreichung von Injektionsflüssigkeiten nicht befriedigend waren.

Die Forschungslaboratorien der Farbwerke Hoechst brachten "Reverin" auf den Markt, eine Aminomythylierung des Tetracyclins. Durch Abwandlungen der Molekülstruktur - ohne aber die spezifische Wirkungsgruppe zu verändern - gelang es ihnen durch Verschiebung des isoelektrischen Punktes der Substanz die Wasserlöslichkeit herbeizuführen.

Der neutrale bis schwach alkalische p_{H} -Wert dieser Lösung soll besseres Lösungsvermögen und leichtere Verträglichkeit garantieren.

Die i. v. Applikation soll zu ausreichenden Blut- und Gewebsspiegelwerten führen, bei Dosen, - die im Vergleich mit denen der oralen Applikation - niedriger gehalten werden können und es wäre möglich, dass dadurch auch die Auswirkungen auf die Mund- und Rachenflora geringer würden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BAUMGART, R.: Mü. Med. Wschr. Jahrg. 100, Heft 15 S. 584
(1958)
2. BOHN, H. und E. KOCH:
Mü. Med. Wschr. Jahrg. 100, Heft 17 S. 671
(1958)
3. BRUECK, U.: Med. Diss. Düsseldorf (1955)
4. CORSEPIUS, G.: Med. Diss. F. U. Berlin (1955)
5. DUBOS, R. J. und R. D. HOTSCHKISS:
J. exper. Med. (Am) 73 (1941)
6. FARBWERKE HOECHST:
Arzneimittel-Forsch. 4 (1954)
7. FARBWERKE HOECHST:
Penifen
8. GINS, H. A.: Einführung in die Bakteriologie für Zahn-
ärzte, München 1949
9. GINS, H.: Med. Diss. F. U. Berlin (1953)
10. GOLDSMITH, G.: GRÜNENTHAL Bericht 11 (1956)
11. GRÜNENTHAL: Therap. Briefe Juli (1955)
12. HALLMANN, L.: Bakteriologie u. Serologie
Thieme Verlag Stuttgart (1950)
13. HUSMANN, K. H.: Med. Diss. Mainz (1955)
14. JACOB U. M. P. KUEMMERLE:
Giorn. ital. Chemoter. 3, 602 (1956)

32. WIESMANN, E.: Schweiz. Med. Wschr. 85, 40, 962 (1955)
33. WORATZ, H. und E. THOFERN:
Archiv f. Hygiene 176 (1956)
34. ZINK, A.: MMW. Nr. 8, 250 (1955) B 971

Zum Schluss meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor
Dr. H. LEY für die freundliche Überlassung des Themas
und die wertvollen Anregungen und Ratschläge danken.

L E B E N S L A U F

Am 1.12.1933 wurde ich, Christine HEUSSER, in Kaiserslautern geboren, als Tochter von Reg.-Baumeister Eugen Heusser und seiner Frau, der Zahnärztin Karola Heusser geb. Gass.

Die Volksschule besuchte ich in Kaiserslautern von Ostern 1940 - Sommer 1944.

Im Herbst 1945 trat ich dort in die Städt. Oberrealschule für Mädchen ein und machte am 11.3.1953 das Abitur. Im Sommersemester 1953 begann ich an der Münchner Universität mein zahnärztliches Studium, legte im Sommer 1954 die Vorprüfung ab und beendete mein Studium mit dem Staatsexamen im Frühjahr 1957.

